

TERAPIA INTENSIVA

TOMO I

A. Caballero López

A. Caballero López

TERAPIA INTENSIVA



Editorial Ciencias Médicas

TERAPIA INTENSIVA

TERAPIA INTENSIVA

TOMO I

A. Caballero López



La Habana, 2006

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Caballero López Armando

Terapia Intensiva. T. 1. 2da. Ed./

Armando Caballero López... [y otros].

La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.

4t. 428p. Figs. Cuadros. Tablas

Incluye tabla de contenido de los 4 tomos. Incluye tabla de contenido del tomo 1. Incluye 2 prefacios el de la primera y segunda edición. Está dividido en 4 secciones con 28 capítulos, con sus autores y la bibliografía al final de cada capítulo.

ISBN 959-212-172-9

ISBN 959-212-173-7

1.UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
2.CUIDADOS INTENSIVOS 3.CUIDADOS
CRITICOS 4.LIBROS DE TEXTO

WX218

Primera edición, 1989

Edición: Dra. Nancy Cheping Sánchez

Lic. Martha Liana García Hernández

Diseño: Ac. Luciano O. Sánchez Núñez

Realización: DI. Yasmila Valdés Muratte

Fotografía: Héctor Sanabrias Horta

Emplane: Diana Álvarez Rodríguez

© Armando Caballero López, 2006

© Sobre la presente edición,

Editorial Ciencias Médicas, 2006

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle I No. 202, esquina Línea, Vedado.

Ciudad de La Habana, 10400, Cuba.

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfonos: 553375/832 5338

*Al "médico" que más ha trabajado por la salud integral del pueblo cubano
y de los desposeídos del mundo, y que ha obtenido los mejores resultados:*

el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz

Autor

Dr. Armando Caballero López

Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Anestesiología y Reanimación, y de Medicina Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara. Asistente Extranjero de los hospitales de París en Reanimación Médica.

Coautores

Dr. Elías Abelardo Béquer García

Especialista de I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Interna e Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Especialista de I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Francisco Acosta Armas

Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar de Cardiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Antonio Castro Expósito

Especialista de I Grado en Cardiología, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dr. Mario Rafael Martínez Peralta

Especialista de I Grado en Cardiología, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dr. Luis Alberto Santos Pérez

Especialista de I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva. Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Luis Castañeda Casarvilla

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Angel Antonio Urbay Ruiz

Especialista de II Grado en Medicina Interna, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Jose Luis Aparicio Suárez

Especialista de I Grado en Hematología. Diplomado en Nutrición. Profesor Auxiliar de Hematología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Mayra Masjuán del Pino

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Inmunología. Profesora Titular de Bioquímica Clínica del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Ricardo Lázaro García Puente

Especialista de II Grado en Medicina Interna verticalizado en Terapia Intensiva. Profesor Titular de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Mauro Ramón López Ortega

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación verticalizado en Terapia Intensiva. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Ricardo Morales Larramendi

Especialista de II Grado en Medicina Interna, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Volfredo Camacho Asseef

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

Dr. Víctor Matías Navarrete Suazo

Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dr. Alexis Corrales Gutiérrez

Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Profesor Auxiliar de Ginecoobstetricia del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Agustín Arocha García

Especialista de I Grado en Neurocirugía verticalizado en Cuidados Intensivos, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dr. Vicente José Hernández Moreno

Especialista de I Grado en Inmunología. Diplomado en Nutrición. Asistente en Inmunología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Andrés Mario Rodríguez Acosta

Especialista de II Grado en Medicina Interna, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias y Emergencias Médicas. Profesor Auxiliar de Medicina Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Carlos Gilberto Nieto Monteagudo

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Lay Salazar Torres

Especialista de I Grado en Inmunología. Diplomada en Nutrición. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Caridad Lilia Molina Hernández

Especialista de I Grado en Inmunología. Diplomada en Nutrición Humana. Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Carlos Constantino Martínez Espinosa

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Titular de Cardiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Norgelys A. Escalona Velázquez

Especialista de II Grado en Pediatría, y en Pediatría y Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Titular de Pediatría del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Carlos A. Rodríguez Bello

Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Terapia Intensiva. Asistente de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Eduardo Gerardo Fernández Ruíz

Especialista de I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Giordano Serrano Pérez

Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dr. Juan Humberto Gutiérrez Ronquillo

Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Auxiliar de Neurología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Alfredo Dario Espinosa Brito

Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna.

Dr. Víctor Hugo Cortés Rodríguez

Especialista de I Grado en Hematología, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Laura De La Vega Elias

Especialista de II Grado en Hematología. Profesora Auxiliar de Hematología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Olga Lidia Alfonso Meriño

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizada en Hematología, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Instructora del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Rogelio Pentón Cortés

Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia, del Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", de Villa Clara. Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Rogelio Orizondo Anzola

Especialista de I Grado en Medicina Interna, del Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", de Villa Clara.

Dra. Ramona Domínguez Sánchez

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Daysi L. Hernández Morales

Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia, del Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", de Villa Clara. Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Rafael Carmona Hernández

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación, del Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales", de Villa Clara.

Dra. Arlette Linares Borges

Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente de Farmacología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Luis Martín García†

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Farmacología. Profesor Titular de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. José A. Rodríguez Rodríguez

Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar de Microbiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. José A. González Gómez

Especialista de I Grado en Medicina Interna y II Grado en Medicina General Integral. Asistente de Medicina Intensiva del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Ángel Guerra Pardo

Especialista de II Grado en Pediatría y en Medicina Intensiva y Emergencias. Asistente de Pediatría del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Marilín Ramírez Méndez

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación verticalizada en Terapia Intensiva, del Hospital. "Celestino Hernández Robau" de Villa Clara.

Dr. Santiago Camacho Tenorio

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación verticalizado en Terapia Intensiva. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Teodoro Machado Agüero †

Especialista de I Grado en Cirugía General.

Dr. Pedro Delfín Valdés García

Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Asistente de Ortopedia del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Alina Ceballos Álvarez

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizada en Terapia Intensiva, del Cardiocentro "Ernesto Guevara".

Dr. Roberto Valledor Trista

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación verticalizado en Terapia Intensiva, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dra. Nancy Font Gutiérrez

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Posgrado en Terapia Intensiva. Hospital "Celestino Hernández", de Villa Clara.

Dra. Caridad Soler Morejón

Especialista de II Grado en Medicina Interna, y Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dra. Paula Carolina Águila Soto

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Jorge C. Figueredo Fonseca

Especialista de I Grado en Neumología. Posgrado en Terapia Intensiva del Hospital "Gustavo Aldereguía Lima", de Cienfuegos.

Dr. Alberto González Alfonso

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Oxigenación Hiperbárica. Asistente de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Rolando Fuentes Morales

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Oxigenación Hiperbárica. Asistente de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Osvaldo González Alfonso

Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Asistente de Anestesiología y Reanimación del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Tomás Méndez Peralta

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar de Cardiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dr. Carlos M. Osorio Gómez

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Terapia Intensiva, del Cardiocentro "Ernesto Guevara".

Dr. Luis A. Rodríguez López

Especialista de I Grado en Cardiología.

Dr. Héctor Del Cueto

Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Cirugía General del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. José Luis Acosta Armas †

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Terapia Intensiva.

Dr. Rubén T. Moro Rodríguez

Especialista de II Grado de Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente de Angiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Jorge López Romero

Especialista de I Grado en Nefrología.

Dr. Jorge M. Silverio Ferreiro

Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Terapia Intensiva, del Cardiocentro de Villa Clara.

Dr. Arlam Machado Rojas

Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor de Fisiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Lic. Arellys De La Caridad Peñate Gaspar

Licenciada en Psicología, verticalizada en Atención al Paciente Grave. Diplomada en Sexualidad, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Lic. Maria Isabel Martínez Martín

Licenciada en Psicología. Máster en Psicología Médica. Profesora Auxiliar de la Universidad Central de Villa Clara.

Dr. Luis O. Olivera Bacallao

Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Terapia Intensiva, del Hospital Militar "Comandante Manuel Fajardo", de Villa Clara.

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo

Especialista de I Grado en Radiología. Instructor de Radiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dra. Addys M. Hernández García

Especialista de I Grado en Radiología. Asistente de Radiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Manuel Floro Loy Vera

Especialista de I Grado en Radiología. Instructor de Radiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Alexis Morales Valderas

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Residente de Tercer Año de Medicina Intensiva y Emergencia, del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".

Dr. José F. Martínez Delgado

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Julio Jesús Guirola de la Perna

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Terapia Intensiva. Instructor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

Dr. Manuel Antonio Arce González

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Hematología. Diplomado en Hematología.

Dra. Pura Avilés Cruz

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina Intensiva y Emergencia. Profesora Titular de Anestesiología y Reanimación de la Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.

Dr. Luis Monteagudo Lima

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Terapia Intensiva. Cardiocentro de Villa Clara.

Dr. Álvaro L. Sosa Acosta

Especialista de II Grado en Medicina Interna, y Medicina Intensiva y Emergencia. Profesor Auxiliar de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dr. Alfredo Gutiérrez Maydata

Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar de Bioquímica del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo

Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar de Radiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dr. Raúl Disnardo Pérez González

Especialista de II Grado en Epidemiología y de I Grado en Administración de Salud. Asistente de Higiene y Epidemiología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

Dra. Miriam Martínez Valladares

Especialista de II Grado en Medicina del Trabajo.

Prólogo

Este libro es el resultado del esfuerzo y la dedicación de un colectivo de galenos cubanos que ha sentado pautas en lo que se refiere a la asistencia médica, la docencia y la investigación en la medicina intensiva. Este grupo se ha multiplicado con especialistas hacia las provincias centrales y ha extendido sus resultados, habilidades y conocimientos. Además, ha proyectado en Villa Clara diferentes eventos de carácter nacional, en los cuales han participado los compañeros de mayor experiencia del país y también los especialistas jóvenes; esto ha permitido un fuerte intercambio que ha facilitado la generalización de las mejores prácticas, por la calidad de las intervenciones.

Este colectivo trabajó arduamente en el asesoramiento, enseñando y tutorando, en Villa Clara, al grupo de jóvenes médicos que hizo el primer pilotaje de la emergencia médica en ambulancias a lo largo del país; ellos laboraban, a la vez, en las unidades de cuidados intensivos y en las ambulancias, con elevada cantidad de horas extras. Esto permitió llegar al Sistema Integrado de Urgencias Médicas que existe hoy en todo el país, porque la emergencia médica era el eslabón perdido de la cadena de la vida en el Sistema Nacional de Salud.

Con la presentación de esta importante obra se asumen varias responsabilidades: primera, ejecutar una honrosa misión que no nos corresponde; segunda, hacerlo en nombre del profesor Sergio Rabell, quien, como padre de la Medicina Intensiva en Cuba, no pudo estar físicamente con nosotros en este momento para ajustar la proyección y el contenido del libro, y hacer su presentación, como el capitán que siempre ajustó las velas en cada tormenta; tercera, plantear que esta obra tiene condiciones para ser el libro de texto de la residencia en esta especialidad, tanto en Cuba como en otros países; cuarta, reconocer la valentía y perseverancia del profesor Caballero y su equipo, al proponerse una encomiable tarea y realizarla, superando con calidad todos los obstáculos y demostrando que *sí se puede*.

En el material hay una seria y minuciosa revisión actualizada de cada tema, que ha sido posible gracias a la interacción entre el autor y los coautores. Por el amplio y profundo abordaje temático, no solo supera al libro que lo antecedió, sino que lo hace comparable a los diferentes textos clásicos de la medicina intensiva. La actualización de los temas tratados y la participación de algunos compañeros de otras provincias dentro del colectivo de autores, viabiliza la posibilidad de que el libro se convierta en texto de estudio y consulta de todos los médicos de la isla, tanto en esta especialidad como en las especialidades afines.

Para el colectivo de autores debe constituir una meta la edición periódica de esta obra, con el fin de mantenerla actualizada, porque en este perfil los cambios son

constantes y, en muchos aspectos, los libros caducan rápido. A su vez, sería enriquecedor incorporar en cada nueva edición, dentro del colectivo de autores, a todos los especialistas del país que puedan brindar un aporte valioso y, de esta forma, superar con la nueva edición, la precedente.

Este libro es el mejor texto histórico que sobre medicina intensiva se haya escrito en Cuba; se considera entre los mejores en Latinoamérica y el más actualizado al alcance de nuestros médicos. Por tanto, mantener la actualidad y mejoría constante de cada edición debe ser el objetivo supremo, por tratarse de un material dirigido a los médicos de un Sistema de Salud organizado para brindar servicio gratuito y de calidad a todo un pueblo a lo largo y ancho de la isla, y cuyos autores constituyen una selección de esos mismos médicos. Si en cada edición se amplía con calidad el colectivo de autores, se mejorará el libro y también la asistencia médica al pueblo, que es el objetivo más sagrado. Además, por medio de este libro se podrá colaborar con otros pueblos, ya sea con nuestros propios médicos en la docencia y la asistencia, o simplemente, con el mensaje de educación y enseñanza que trasmite.

Prefacio a la segunda edición

Al concluir la segunda edición de *Terapia Intensiva*, 17 años después de la primera, durante los cuales han ocurrido extraordinarios avances, en el mundo y en nuestro país en esta especialidad, es lógico pensar que los cambios en la concepción de esta obra y en sus objetivos y alcance también sean de consideración.

De los 46 colaboradores que participaron en la primera edición, 13 de ellos vuelven a colaborar en esta segunda edición; entre las ausencias lamentamos, muy especialmente, la desaparición física de tres eminentes profesores villaclareños: Angel Medel Díaz Alba, Rolando Cuadrado Machado y Teodoro Machado Agüero, pilares de la medicina revolucionaria cubana y ejemplos inolvidables como artífices de los avances y el desarrollo de la medicina en esta provincia; otros han pasado a desarrollar diferentes actividades en el campo de la medicina, que los han alejado un tanto del intensivismo.

No obstante, los colaboradores en esta edición se incrementan a 82, en representación de 22 especialidades de la medicina, en lugar de las 13 de la edición anterior; por otra parte, el hecho de que en los años que transcurrieron entre el comienzo de la primera edición y la terminación de la segunda, se formaran en Villa Clara más de 150 intensivistas, posibilitó que el número de colaboradores directamente relacionados con la atención del enfermo grave, a tiempo completo, aumentara de forma considerable, a pesar de la inclusión, por primera vez, de colaboradores en las especialidades de ginecología y obstetricia, farmacología, inmunología, bioquímica, neumología, cardiocirugía, angiología, electrofisiología y psicología en estrecha vinculación con la atención al paciente grave.

La estructura del libro se ha modificado de manera tal que no hay en esta edición ningún capítulo idéntico a los de la anterior; todos se han actualizado, se han modificado muchos títulos y, sobre todo, se han incluido nuevos capítulos que abarcan, de forma integral, los aspectos principales de la medicina intensiva. El número de capítulos se ha elevado de 45 a 125 y se han agrupado en 14 secciones, entre las que se encuentra una dedicada a la información básica sobre los mecanismos de lesión y muerte celular, que es totalmente nueva.

La bibliografía, al igual que en la edición anterior, no se ha acotado; solo se pretende que el lector con afán de profundizar en algún tema en particular, disponga de una bibliografía básica que le permita lograr sus objetivos.

La terminación de una obra de esta naturaleza implica enormes sacrificios y desvelos por parte de los autores y el personal auxiliar que colabora en la mecanografía, la fotografía, la confección de gráficos y las revisiones ortográficas y filológicas, así como un intensivo trabajo de edición e impresión, por tal motivo,

quiero agradecer a todos los que han hecho posible que esta obra sea una realidad y, particularmente, a Lourdes Rodríguez Méndez, quien ha dedicado innumerables horas de trabajo profesional a la presentación de la obra.

La medicina intensiva es una especialidad en constante avance científicotécnico, de manera que es imposible lograr en un libro la actualización permanente en todos sus temas; por esa razón, esta obra está especialmente dirigida a los que comienzan la especialidad y a especialistas jóvenes, pero, sin lugar a duda, la revisión constante de la literatura actualizada siempre será un componente obligado al estudiar los capítulos aquí presentados.

Si con la lectura de este texto se logra contribuir a la formación de las nuevas generaciones de intensivistas cubanos, quienes tendrán la misión de mejorar y optimizar los resultados de la atención al paciente grave en nuestro país, los esfuerzos de los autores serán gratamente compensados.

Profesor Armando Caballero López

Prefacio a la primera edición

El desarrollo incesante de la ciencia y la técnica en nuestros días incorpora constantemente nuevos adelantos al quehacer diario del ejercicio médico; esto constituye un reto que obliga a recibir un nivel mínimo de información para poder dar respuesta a las exigencias de la medicina moderna.

Esta necesidad es más impostergable cuando se trata de la atención a pacientes graves, la mayoría de los cuales son atendidos en las llamadas unidades de terapia intensiva. El médico responsabilizado con esta modalidad de atención asistencial y actualizada, por lo general no tiene a mano una extensa literatura que le permita, en un momento determinado, ofrecer la orientación más atinada para decidir una estrategia urgente en un paciente grave.

Resolver esta problemática constituyó, hasta hace poco, una necesidad en nuestro país. Por ello, la feliz iniciativa del profesor Caballero, no solo ha permitido colmar esta exigencia, sino además intentar organizar y poner al día todo ese caudal de información concerniente a la temática. Sin embargo, se debe reconocer que con anterioridad se habían realizado serios esfuerzos por divulgar estos aspectos, desde los intentos iniciales del profesor Rabel hasta este que nos ocupa hoy, sin olvidar el importante aporte del grupo del Hospital "Hermanos Amejeiras".

Prologar una obra de texto es siempre una honrosa misión, pero es también contraer un serio compromiso, cuya responsabilidad no se debe soslayar si se tiene en cuenta que esto es algo que uno también quiso hacer alguna vez (recopilar un amplio nivel de información avalado por una dilatada experiencia para ponerlo a la disposición de los demás). En otras palabras es sentirse socialmente útil de un modo más trascendente y perdurable.

La satisfacción que se siente al divulgar una obra de amplio vuelo científico, resultado del esfuerzo mancomunado de un grupo de abnegados trabajadores en diversos perfiles de la medicina y la enfermería, se justifica al recordar que muchos de ellos fueron nuestros antiguos alumnos de la facultad y otros, reconocidos valores de esta y otras provincias.

El hecho de que el mayor peso en la confección de los temas corresponda a compañeros de las principales unidades provinciales (especialmente Villa Clara) es una prueba elocuente e irrefutable no solo del amplio desarrollo científico alcanzado, sino también de la interiorización de esa responsabilidad que compete al hombre de transmitir la vivencia que pueda ser útil y necesaria para la conservación de la vida de otros seres humanos. Todo ello nos llena de satisfacción, así como de justificado y revolucionario orgullo, sin ninguna traza de regionalismo.

Constituye un verdadero mérito, que corresponde al autor principal, haber podido aglutinar a un grupo selecto de profesionales especializados en disciplinas distintas y con reconocida experiencia en ellas, pero afines en los objetivos finales propuestos, lo que ha permitido elaborar una concatenada relación de temas fundamentales para la comprensión de los problemas clínicos y del adecuado tratamiento de los pacientes que precisan atención intensiva.

La experiencia del profesor Caballero durante largos años al frente de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico de Santa Clara, sus estrechas relaciones con intensivistas de todo el país, su desarrollo científicotécnico en cursos de entrenamiento en el extranjero, su dinamismo, entusiasmo y dedicación han facilitado la cristalización de esta obra.

Se revisaron los 44 capítulos de la obra y se considera muy acertada su distribución en tres tomos: en el primero se definen conceptos, sin cuyo dominio no es comprensible el resto de la obra; a ello se dedican los primeros 13 capítulos. El segundo tomo está centrado en los aspectos clínicos y comprende del capítulo 14 al 28. El tercero abarca del capítulo 29 al 38, en los que se tratan los temas cardiovasculares; finalmente, del capítulo 39 al 44 se analizan los aspectos quirúrgicos.

El numeroso grupo de colaboradores revisó, con profundidad, los temas que les fueron asignados en los diversos capítulos, lo cual permitió acopiar una numerosa y actualizada bibliografía que será de gran utilidad para los estudiosos.

Un libro debe justificarse por sí mismo, transmitir un mensaje y satisfacer una necesidad, y este, por su contenido y proyecciones, se ha ganado ese derecho.

Tarea de tal envergadura implica un pretencioso horizonte, cuyas dificultades fueron paulatinamente sorteadas con especial habilidad; el contexto general de la obra permitió desarrollar iniciativas y creatividad, pero aun así, su autor principal, con la honestidad que lo caracteriza, expresa su inconformidad final con la obra, la cual, debido al lógico desarrollo dialéctico, se verá sometida a la revisión y el perfeccionamiento en futuras ediciones.

Se recomienda la adquisición y el estudio de este material al numeroso grupo de profesionales de todas las especialidades y disciplinas relacionadas con la atención al paciente grave.

Será muy útil también a los iniciados, que encontrarán aquí orientación y apoyo; para los ya formados constituirá una refrescante revisión de conocimientos.

En resumen es un valioso aporte a la literatura médica nacional y un esfuerzo más dirigido a materializar los pronunciamientos de Fidel Castro para convertir a Cuba en una potencia médica mundial.

*Dr. Daniel S. Codorniz Pruna
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular
1989*

Contenido general

Tomo I

Sección I. Generalidades

- Capítulo 1. HISTORIA DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS
- Capítulo 2. ENFERMO GRAVE
- Capítulo 3. ORGANIZACIÓN Y DIRECCIÓN DE LA URGENCIA Y LOS CUIDADOS INTENSIVOS
- Capítulo 4. DISEÑO, ESTRUCTURA, PLANTILLAS Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA Y LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTERMEDIOS
- Capítulo 5. SISTEMAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA Y ESCALAS EVALUADORAS EN MEDICINA INTENSIVA
- Capítulo 6. ATENCIÓN AL PACIENTE GRAVE DESDE UNA PERSPECTIVA PSICOLÓGICA
- Capítulo 7. PRINCIPIOS ÉTICOS EN CUIDADOS INTENSIVOS

Sección II. Aspectos básicos de la lesión y muerte celular

- Capítulo 8. SISTEMA ANTÍGENOS leucocitarios humanos
- Capítulo 9. LINFOCITOS B Y T
- Capítulo 10. CITOQUINAS
- Capítulo 11. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
- Capítulo 12. MACRÓFAGOS
- Capítulo 13. COMPLEMENTO
- Capítulo 14. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN
- Capítulo 15. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIA
- Capítulo 16. INTERACCIÓN NEUTRÓFILO-ENDOTELIO
- Capítulo 17. METABOLISMO DE LOS EICOSANOIDES
- Capítulo 18. RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO Y EL ESTRÉS OXIDATIVO
- Capítulo 19. ÓXIDO NÍTRICO
- Capítulo 20. APOPTOSIS

Sección III. Imagenología del paciente grave

- Capítulo 21. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 22. ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 23. ECOCARDIOGRAMA EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 24. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA EN EL PACIENTE GRAVE

Sección IV. Medio interno

- Capítulo 25. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HÍDRICO
- Capítulo 26. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ELECTROLÍTICO
- Capítulo 27. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO
- Capítulo 28. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Tomo II

Sección V. Urgencias respiratorias

- Capítulo 29. ASPECTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS DEL APARATO RESPIRATORIO
- Capítulo 30. TRATAMIENTO DE LA VÍA AÉREA ARTIFICIAL DIFÍCIL
- Capítulo 31. OXIMETRÍA DE PULSO
- Capítulo 32. MEDICIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO ESPIRADO. CAPNOGRAFÍA
- Capítulo 33. BRONCOSCOPIA EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 34. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA VENTILACIÓN ARTIFICIAL MECÁNICA
- Capítulo 35. EFECTOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS
- Capítulo 36. MODOS DE VENTILACIÓN
- Capítulo 37. MONITOREO GRÁFICO EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA
- Capítulo 38. "DESTETE" DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA
- Capítulo 39. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA
- Capítulo 40. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO
- Capítulo 41. ESTADO DE MAL ASMÁTICO
- Capítulo 42. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Sección VI. Urgencias cardiovasculares

- Capítulo 43. FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR BÁSICA
- Capítulo 44. ACCESOS VASCULARES
- Capítulo 45. PRINCIPIOS BÁSICOS DEL MONITOREO HEMODINÁMICO EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 46. MONITOREO HEMODINÁMICO AVANZADO EN EL PACIENTE GRAVE
- Capítulo 47. REANIMACIÓN CARDIOPULMOCEREBRAL
- Capítulo 48. TÉCNICAS DE LA PERICARDIOCENTESIS
- Capítulo 49. MARCAPASOS EN SITUACIONES EMERGENTES
- Capítulo 50. INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA
- Capítulo 51. ANGINA INESTABLE
- Capítulo 52. TERAPÉUTICA INTERVENCIONISTA EN LOS SÍNDROMES ISQUÉMICOS AGUDOS
- Capítulo 53. INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO NO COMPLICADO
- Capítulo 54. COMPLICACIONES MECÁNICAS DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
- Capítulo 55. *SHOCK* CARDIOGÉNICO
- Capítulo 56. TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO DEL PACIENTE CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
- Capítulo 57. DISRITMIAS CARDÍACAS
- Capítulo 58. TRATAMIENTO ELÉCTRICO DEL PACIENTE CON ARRITMIA CARDÍACA
- Capítulo 59. TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN
- Capítulo 60. MIOCARDITIS AGUDA
- Capítulo 61. PERICARDITIS AGUDA
- Capítulo 62. TAPONAMIENTO CARDÍACO
- Capítulo 63. EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS
- Capítulo 64. ANEURISMA DISECANTE DE LA AORTA ASCENDENTE
- Capítulo 65. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
- Capítulo 66. CUIDADOS POSOPERATORIOS DEL PACIENTE SOMETIDO A UNA CIRUGÍA VASCULAR MAYOR

Tomo III

Sección VII. Urgencias neurológicas

Capítulo 67. EVALUACIÓN NEUROLÓGICA DEL ENFERMO EN ESTADO DE COMA

Capítulo 68. NEUROMONITOREO

Capítulo 69. MONITOREO CONTINUO DE LA PRESIÓN INTRACRANEANA

Capítulo 70. ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Capítulo 71. ELECTROMIOGRAFÍA

Capítulo 72. POTENCIALES EVOCADOS

Capítulo 73. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Capítulo 74. ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Capítulo 75. CRISIS MIASTÉNICAS

Capítulo 76. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Capítulo 77. MUERTE ENCEFÁLICA Y DONACIÓN DE ÓRGANOS

Capítulo 78. POSOPERATORIO EN NEUROCIRUGÍA

Sección VIII. Urgencias nefrológicas

Capítulo 79. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Capítulo 80. MANIFESTACIONES AGUDAS GRAVES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Capítulo 81. PROCEDERES DEPURADORES EXTRARRENALES

Sección IX. Urgencias endocrinas

Capítulo 82. CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Capítulo 83. SÍNDROMES HIPEROSMOLARES

Capítulo 84. URGENCIAS TIROIDEAS

Capítulo 85. DISFUNCIÓN ADRENAL AGUDA DEL PACIENTE GRAVE

Sección X. Urgencias hematológicas

Capítulo 86. FISIOLÓGIA DE LA COAGULACIÓN

Capítulo 87. TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE GRAVE

Capítulo 88. COMPLICACIONES DEL PACIENTE SICKLÉMICO

Capítulo 89. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Capítulo 90. MEDICINA TRANSFUSIONAL

Sección XI. Urgencias obstétricas

Capítulo 91. MODIFICACIONES GENERALES DEL ORGANISMO MATERNO DURANTE LA GESTACIÓN

Capítulo 92. ÍCTERO EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Capítulo 93. SANGRAMIENTO EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO Y SUS COMPLICACIONES

Capítulo 94. PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Capítulo 95. EMBOLISMO DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

Capítulo 96. SEPSIS PUERPERAL

Capítulo 97. TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE DROGAS Y SU REPERCUSIÓN EN EL FETO

Tomo IV

Sección XII. Sepsis

Capítulo 98. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES DEL PACIENTE GRAVE

Capítulo 99. PRESIÓN INTRAABDOMINAL. SÍNDROME DEL COMPARTIMIENTO ABDOMINAL

Capítulo 100. FIEBRE EN EL PACIENTE CRÍTICO

Capítulo 101. NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Capítulo 102. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Capítulo 103. PERITONITIS

Capítulo 104. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Capítulo 105. LEPTOSPIROSIS

Capítulo 106. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Capítulo 107. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Capítulo 108. *SHOCK* SÉPTICO

Capítulo 109. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MÚLTIPLE DE ÓRGANOS

Capítulo 110. ANTIMICROBIANOS

Sección XIII. Traumatismos

Capítulo 111. EPIDEMIOLOGÍA Y LESIONES TRAUMÁTICAS

Capítulo 112. RESPUESTA FISIOLÓGICA AL TRAUMATISMO

Capítulo 113. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE POLITRAUMATIZADO

Capítulo 114. *SHOCK* HIPOVOLÉMICO

Capítulo 115. TRAUMATISMO TORÁCICO

Capítulo 116. TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Capítulo 117. SÍNDROME DE EMBOLIA GRASA

Sección XIV. Misceláneas

Capítulo 118. ANALGESIA, SEDACIÓN Y RELAJACIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO

Capítulo 119. INTOXICACIONES EXÓGENAS

Capítulo 120. AHORCAMIENTO INCOMPLETO

Capítulo 121. AHOGAMIENTO INCOMPLETO

Capítulo 122. LESIONES PROVOCADAS POR LA ELECTRICIDAD

Capítulo 123. PANCREATITIS AGUDA

Capítulo 124. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Capítulo 125. OXIGENACIÓN HÍSTICA

Contenido

Sección I. Generalidades/ 1

Capítulo 1. HISTORIA DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS/ 3

A. Caballero López

Historia mundial de los cuidados intensivos/ 3

Historia de los cuidados intensivos en Cuba/ 7

Bibliografía/ 10

Capítulo 2. PARTICULARIDADES DEL ENFERMO GRAVE/ 11

A. Espinosa Brito

¿Cuándo un enfermo está grave?/ 11

¿Qué hacer con el enfermo grave: diagnóstico o tratamiento?/ 12

Jugar a ganar/ 12

Trabajo en equipo/ 13

"Parqueo"/ 13

Tomar decisiones/ 13

Gradación de eventos/ 14

Indicaciones contraindicadas/ 14

Conducta expectante/ 14

Tratamiento continuo, dinámico e individualizado/ 15

Lo que más se descuida/ 15

Factores psicológicos/ 15

Tensión del pronóstico/ 16

Grupos especiales/ 16

Biblioteca de urgencias/ 16

Aspectos éticos/ 17

Proyección en la comunidad/ 17

La Medicina de hoy y de siempre/ 17

Bibliografía/ 17

Capítulo 3. ORGANIZACIÓN, ESTRUCTURA Y DIRECCIÓN DE LA URGENCIA Y LOS CUIDADOS INTENSIVOS/ 19

A. Sosa Acosta

Inicios y primeras publicaciones de la medicina intensiva/ 19

Primeras unidades y desarrollo de la especialidad de medicina intensiva/ 20

Problemas de eficacia y eficiencia de la medicina intensiva/ 20

Sistema de urgencia: una necesidad para un sistema de medicina intensiva más eficiente/ 21

Sistema de medicina intensiva en el hospital/ 22

Sistema de trabajo en la unidad de terapia/ 24

Indicadores de control y evaluación en la dirección de la unidad/ 26

Dirección por objetivos/ 26

Participación familiar, parte a la familia y atención al trabajador/ 26

Estructura general de la unidad y funcionabilidad/ 27

Unidades paciente y su entorno/ 28

Bibliografía/ 32

Capítulo 4. DISEÑO, ESTRUCTURA, PLANTILLAS Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS UNIDADES POLIVALENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS/ 33

A. Caballero López

Localización, estructura y diseño de las unidades de terapia intensiva y las unidades de cuidados intermedios/ 33

Determinación del número de camas y manejo global de las estadísticas/ 39

Plantillas y funciones del personal de las unidades de terapia intensiva y las unidades de cuidados intermedios / 41

Normas y estándares de equipamiento en las unidades de terapia intensiva y las unidades de terapia intermedia/ 44

Normas y estándares de material gastable e instrumental quirúrgico en las unidades de terapia intensiva y las unidades de cuidados intermedios/ 44

Otros aspectos de interés/ 47

Bibliografía/ 47

Capítulo 5. SISTEMAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA Y ESCALA EVALUADORAS EN MEDICINA INTENSIVA/ 48

R. Morales Larramendi y N. A. Escalona Velázquez

Descripción de los sistemas para el pronóstico/ 49

Escalas para evaluar el traumatismo/ 52

Escalas para evaluar la disfunción múltiple de órganos/ 52

Escalas de sedación/ 54

Bibliografía/ 55

Anexos/ 56

Capítulo 6. ATENCIÓN AL PACIENTE GRAVE DESDE UNA PERSPECTIVA PSICOLÓGICA/ 72

A. Peñate Gaspar y M. I. Martínez Martín

Paciente en situación de amenaza vital/ 72

Personal asistencial en la atención al paciente grave/ 72
Familiar del paciente grave/ 75
Bibliografía/ 76

Capítulo 7. PRINCIPIOS ÉTICOS EN CUIDADOS INTENSIVOS/ 77

A. Caballero López

Principios éticos de la medicina/ 78
Conclusiones/ 80
Bibliografía/ 80

Sección II. Aspectos básicos de la lesión y muerte celular/ 81

Capítulo 8. SISTEMA ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS/ 83

M. Masjúan del Pino

Distribución celular de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Estructura de las moléculas MHC/ 84
Funciones de las moléculas de antígenos leucocitarios humanos/ 85
Complejo mayor de histocompatibilidad y susceptibilidad a enfermedades/ 86
Bibliografía/ 88

Capítulo 9. LINFOCITOS B Y T/ 89

M. Masjúan del Pino

Linfocitos B/ 90
Estructura de las inmunoglobulinas/ 90
Diferenciación de los linfocitos B. Heterogeneidad/ 92
Linfocitos T/ 94
Estructura del receptor de células T/ 94
Diferenciación de los linfocitos T. Heterogeneidad/ 95
Participación de los linfocitos en la respuesta inmune/ 96
Respuesta inmune humoral/ 96
Respuesta inmune celular/ 98
Bibliografía/ 99

Capítulo 10. CITOQUINAS/ 100

V. J. Fernández Moreno

Características generales/ 100
Clasificación/ 101
Clasificación de los receptores para las citoquinas/ 101
Transducción de la señal/ 104
Funciones/ 104
Citoquinas que median la inmunidad natural/ 105
Citoquinas que regulan la activación, el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos/ 107

Citoquinas que regulan la inflamación inmune/ 108

Citoquinas en la sepsis/ 109

Mediadores secundarios inducidos por el factor de necrosis tumoral/ 110

Cinética de las citoquinas en plasma de pacientes en choque/ 111

Estrategias terapéuticas anticitoquinas/ 111

Bibliografía/ 114

Capítulo 11. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL/ 115

C. L. Molina Hernández

Acciones biológicas/ 117

Acciones locales/ 117

Acciones sistémicas/ 118

Respuesta de fase aguda/ 118

Bibliografía/ 120

Capítulo 12. MACRÓFAGOS/ 121

M. Masjúan del Pino

Desarrollo del sistema fagocítico mononuclear/ 121

Mecanismos de acción del sistema fagocítico mononuclear/ 121

Funciones de los macrófagos activados/ 123

Bibliografía/ 125

Capítulo 13. COMPLEMENTO/ 126

C. L. Molina Hernández

Nomenclatura/ 126

Vías de activación y activadores/ 127

Vía clásica del complemento/ 128

Vía alternativa del complemento/ 130

Componentes tardíos C₅₋₉. Complejo de ataque a la membrana/ 131

Regulación del sistema de complemento/ 132

Regulación de la activación de la vía clásica/ 132

Regulación de la activación de la vía alternativa/ 133

Regulación de la activación del CAM/ 133

Receptores del complemento/ 133

Efectos biológicos del complemento/ 134

Papel del complemento en la patogenia de la enfermedad/ 136

Bibliografía/ 137

Capítulo 14. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN/ 139

V. J. Hernández Moreno

Familias de las moléculas de adhesión/ 139

Superfamilia de las inmunoglobulinas/ 139

Familia de las integrinas/ 139

Familia de las selectinas/ 142

Otras moléculas de adhesión/	144
Participación de las moléculas de adhesión en la inmunopatogenia/	145
Estrategia terapéutica contra moléculas de adhesión/	146
Bibliografía/	146
Anexo/	148
Capítulo 15. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS/	153
L. Salazar Torres	
Clasificación y mecanismos de acción/	151
Ligando C-Kit (factor <i>Stem Cell</i>)/	151
Interleuquina-2 (IL-2)/	152
Interleuquina-3 (IL-3)/	152
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (FEC-GM)/	153
Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G)/	154
Factor estimulante de colonias de monocitos (FEC-M)/	155
Interleuquina-6 (IL-6)/	155
Interleuquina-7 (IL-7)/	156
Interleuquina-9 (IL-9)/	156
Bibliografía/	156
Capítulo 16. INTERACCIÓN NEUTRÓFILO-ENDOTELIO/	157
L. Salazar Torres	
Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos/	157
Adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y migración extravascular/	157
Factores quimiotácticos/	157
Factores anti quimiotácticos/	158
Factores séricos/	158
Células endoteliales venulares e inflamación/	158
Mecanismos de activación de los neutrófilos/	160
Mecanismos inmunitarios de daño hístico/	161
Daño por isquemia-reperusión/	161
Conclusiones/	162
Bibliografía/	163
Capítulo 17. METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO/	164
M. Masjuán Del Pino	
Fuente de los eicosanoides/	164
Vías metabólicas de síntesis de los eicosanoides/	165
Vía de la ciclooxigenasa: síntesis de prostaglandinas y tromboxanos/	165
Vía de la lipooxigenasa: síntesis de leucotrienos, HETE y lipoxinas/	166
Vía del citocromo P450: síntesis de epóxidos, HETEs y diHETEs/	166
Mecanismo de acción de los eicosanoides/	166
Algunas funciones de los eicosanoides/	167
Bibliografía/	168

Capítulo 18. RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO Y ESTRÉS OXIDATIVO/	169
A. Gutiérrez Maydata	
Radicales libres de oxígeno/	169
Toxicidad/	170
Mecanismos de producción/	170
Principales fuentes de especies reactivas de oxígeno/	171
Mitocondria/	171
Leucocitos polimorfonucleares y macrófagos	
Isquemia-reperusión/	171
Peroxisomas/	171
Metabolismo de sustancias xenobióticas/	171
Sobrevivencia a pesar de los radicales libres de oxígeno/	172
Enzimas barredoras de especies reactivas de oxígeno/	172
Compuestos antioxidantes/	173
Otros componentes del sistema antioxidante/	173
Condiciones que favorecen la aparición de estrés oxidativo/	174
Bibliografía/	174
Capítulo 19. ÓXIDO NÍTRICO/	175
L. O. Olivera Bacallao	
Propiedades, biosíntesis y cinética/	175
Efectos del óxido nítrico/	178
Efectos directos/	178
Efectos indirectos/	179
Consideraciones fisiopatológicas/	180
Potencial terapéutico/	181
Bibliografía/	182
Capítulo 20. APOPTOSIS/	183
M. Masjuán del Pino	
Características morfológicas/	184
"Suicidio celular"/	184
Modelo de apoptosis y linfocitos citotóxicos/	187
Apoptosis y enfermedad/	187
Cáncer/	187
Infecciones/	188
Cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares/	189
Enfermedades neurológicas/	189
Bibliografía/	189
Sección III. Imagenología del paciente grave/	191
Capítulo 21. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL PACIENTE GRAVE/	193
J. L. Rodríguez Fernández y L. Quevedo Sotolongo	
Radiografía en los procedimientos utilizados en las unidades de cuidados intensivos/	193
Intubación endotraqueal/	194

Ventilación mecánica/ 194
Traqueostomías/ 195
Catéteres/ 195
Radiografía de tórax en las afecciones más frecuentes en terapia intensiva/ 196
Infecciones pulmonares/ 196
Distrés respiratorio del adulto/ 199
Infarto agudo del miocardio/ 200
Edema pulmonar/ 201
Tromboembolismo pulmonar/ 203
Traumatismo de tórax/ 203
Bibliografía/ 205

Capítulo 22. ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL EN EL ENFERMO GRAVE/ 206

A. Hernández García
Pancreatitis aguda/ 206
Complicaciones de la pancreatitis aguda/ 207
Peritonitis aguda/ 208
Colecciones/ 208
Colecciones de la pared abdominal (preperitoneal)/ 208
Colecciones líquidas retroperitoneales/ 208
Colecciones intraperitoneales/ 208
Traumatismos abdominales/ 209
Lesiones esplénicas/ 209
Lesiones hepáticas/ 209
Lesiones renales/ 209
Lesiones pancreáticas/ 210
Bibliografía/ 210

Capítulo 23. ECOCARDIOGRAMA EN EL PACIENTE GRAVE/ 211

F. Acosta Armas
Infarto cardíaco agudo/ 211
Complicaciones/ 212
Función ventricular sistólica/ 215
Ecocardiograma en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo/ 217
Aneurisma disecante de la aorta/ 219
Tromboembolismo pulmonar agudo/ 220
Ecocardiograma del infarto cardíaco agudo en el ventrículo derecho/ 221
Ecocardiograma en la endocarditis infecciosa/ 221
Bibliografía/ 222

Capítulo 24. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA EN EL PACIENTE GRAVE/ 224

M. F. Loy Vera y J.L. Rodríguez Monteagudo
Condiciones técnicas para realizar la tomografía/ 224
Traumatismo craneoencefálico/ 225
Lesiones hemorrágicas/ 225
Enfermedad cerebrovascular/ 227

Enfermedad cerebrovascular isquémica/ 227
Hemorragia intraparenquimatosa espontánea/ 228
Hemorragia subaracnoidea/ 229
Infecciones del sistema nervioso central/ 229
Meningitis/ 229
Ventriculitis/ 230
Empiema subdural o epidural/ 230
Infecciones del SNC en paciente con VIH/ 230
Afecciones del tórax/ 230
Mediastino/ 231
Pared torácica/ 231
Pulmón/ 232
Pericardio/ 232
Afecciones abdominales/ 232
Hígado y regiones perihepáticas/ 232
Bazo/ 233
Páncreas/ 234
Riñón/ 235
Retriperitoneo/ 235
Bibliografía/ 236

Sección IV. Medio interno/ 237

Capítulo 25. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HÍDRICO/ 239

A. Caballero López
Definiciones y conceptos/ 240
Composición corporal fisiológica de agua y electrolitos/ 240
Regulación acuosa/ 242
Pérdidas de agua/ 244
Pérdidas normales de agua y electrolitos/ 244
Pérdidas anormales de agua y electrolitos/ 244
Clínica y terapéutica de los desbalances hídricos/ 244
Desbalances hídricos del paciente con afecciones quirúrgicas/ 245
Desbalances hídricos del paciente con afecciones clínicas/ 246
Diabetes insípida/ 249
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética/ 253
Algunas características de las principales soluciones parenterales/ 254
Dextrosa al 5 %/ 254
Dextrosa al 10 %/ 254
Cloruro de sodio isotónico al 0,9 %/ 254
Solución glucofisiológica/ 255
Solución de dextro-Ringer/ 255
Solución Hartman/ 255
Soluciones hipertónicas/ 255
Dextrán 70/ 256
Dextrán 40/ 256

Gelatinas/ 257	Trastornos ácido-básicos/ 327
Hidroxietilalmidones/ 258	Acidosis metabólica/ 327
Albúmina humana/ 259	Alcalosis metabólica/ 335
Aspectos de interés en la atención del paciente grave hipovolémico/259	Acidosis respiratoria/ 340
Bibliografía/ 261	Alcalosis respiratoria/ 345
Capítulo 26. TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ELECTROLÍTICO/263	Otras formas integrales para evaluar los resultados de los estudios gasométricos. Ejemplos/ 349
A. Caballero López	Conceptos generales de la aplicación de la Regla de los Cinco/ 349
Metabolismo y fisiología de los electrolitos/ 263	Ejemplo de la aplicación de la Regla de los Cinco/ 351
Sodio (Na ⁺)/ 263	Trastornos ácido-básicos mixtos/ 356
Potasio (K ⁺)/ 263	Nuevos métodos para evaluar la acidosis/ 358
Cloro (Cl ⁻)/ 265	Bibliografía/ 359
Calcio (Ca ⁺⁺)/ 265	
Magnesio (Mg ⁺⁺)/ 266	Capítulo 28. NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE GRAVE/ 361
Fósforo (P)/ 267	E. A. Béquer García
Valores normales de electrolitos en plasma/ 267	Metabolismo energético/ 361
Desbalances electrolíticos/ 267	Metabolismo normal/ 361
Hiponatremia/ 267	Metabolismo en estado de ayuno e inanición/ 363
Hipernatremia/ 275	Metabolismo durante la agresión/ 364
Hipocaliemia o hipopotasemia/ 278	Evaluación del estado nutricional/ 365
Hipercaliemia o hiperpotasemia/ 285	Mediciones antropométricas/ 366
Hipocalcemia/ 290	Mediciones bioquímicas (índices biológicos)/ 368
Hipercalcemia/ 294	Mediciones de la respuesta inmune/ 369
Hipomagnesemia/ 296	Índices de pronóstico nutricional (IPN)/ 370
Hiper magnesemia/ 299	Gasto energético/ 370
Hipofosfatemia/ 299	Requerimientos de nutrientes/ 372
Hiperfosfatemia/ 302	Nutrición artificial/ 375
Hipocloremia/ 303	Nutrición enteral/ 375
Hipercloremia/ 305	Nutrición parenteral/ 381
Bibliografía/ 305	Evaluación de la eficacia y seguimiento de la nutrición artificial/ 392
Capítulo 27. Trastornos del equilibrio ácido-básico/ 307	Nutrición en situaciones especiales/ 394
A. Caballero López	Nutrición e insuficiencia hepática (encefalopatía hepática)/ 394
Definiciones y conceptos/ 309	Nutrición en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en la sepsis/ 395
Valores normales o aceptables de las principales mediciones de gases sanguíneos y parámetros ácido-básicos/ 314	Nutrición e insuficiencia respiratoria/ 396
Mecanismos de compensación del balance ácido-básico/ 315	Nutrición, anestesia y cirugía/ 396
Mecanismo <i>buffer</i> o tampón/ 315	Nutrición en los casos de fístulas digestivas/ 396
Mecanismo respiratorio/ 317	Nutrición en los casos con síndrome de intestino corto/ 397
Mecanismo renal/ 317	Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal/ 397
Consideraciones sobre la toma de muestras para estudios gasométricos/ 319	Nutrición preoperatoria/ 397
Tomas arteriales/ 319	Nutrición y pancreatitis/ 397
Tomas capilares/ 322	Nutrición e insuficiencia renal/ 398
Tomas venosas/ 322	Bibliografía/ 399
Análisis del <i>deep picture</i> y de la presión de extracción arterial de oxígeno en la evaluación del estado de oxigenación/ 323	

Sección I

GENERALIDADES



HISTORIA DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS

A. CABALLERO LÓPEZ

Los cuidados intensivos constituyen una experiencia relativamente reciente, cuyo origen integrado y desarrollo ocurrió en la segunda mitad del siglo XX, sin embargo existen antecedentes científicos que datan de alrededor del año 700 a.C., cuando en el libro segundo de los Reyes, de la Biblia, el profeta Eliseo describe la reanimación de un niño sunamita de la siguiente manera:

"Se subió a la cama y se acostó sobre el niño colocando su boca, sus ojos y sus manos contra las del niño y estrechando su cuerpo contra el suyo y lo hizo más de una vez, el niño fue adquiriendo color y estornudó siete veces".

Aunque desde el punto de vista científico el texto bíblico no permite conocer el diagnóstico, es evidente que este pasaje hace suponer que fue la primera reanimación boca-boca, descrita y escrita en la historia de la humanidad.

Con posterioridad han tenido lugar descubrimientos científicotécnicos, que, sin lugar a duda, han hecho avanzar la medicina; muchos de ellos constituyen los antecedentes históricos de lo que hoy llamamos cuidados intensivos. Los principales ocurridos hasta 1958 se pueden desglosar de la manera siguiente.

HISTORIA MUNDIAL DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS

– Antes de Cristo:

- 1200: Asclepios usa una bebida para anular o disminuir el dolor en intervenciones quirúrgicas.
- 450: Hipócrates intenta brindar anestesia con inhalación de vapores de hierbas medicinales.

- 400: Platón emplea, por primera vez, el término *anaesthesia*.
 - 54: Dioscórides usa el vino de Mandrágora antes de las operaciones y punciones.
- Después de Cristo:
- 1200: R. Lull, de España, descubre el éter.
 - 1300: Guy de Chaliac, de Francia, describe las complicaciones (asfixia, congestión y muerte) por las bebidas hipnóticas.
 - 1542: Vesalio, un belga-italiano, realiza intubaciones endotraqueales en animales.
 - 1547: Paracelso, médico y químico suizo, recomienda el éter en las afecciones dolorosas.
 - 1564: Ambrosio Pare, de Francia, describe la anestesia local por compresión de troncos nerviosos.
 - 1771: J. Priestley y Scheele, de Inglaterra y Suecia respectivamente, descubren el oxígeno.
 - 1772: J. Priestley, químico británico, descubre el óxido nitroso.
 - 1798: Humphrey Davy, de Inglaterra, descubre el efecto analgésico del óxido nitroso.
 - 1806: F. Serturmer aísla la morfina del opio.
 - 1807: Larrey, médico personal de Napoleón, realiza amputaciones bajo el efecto de temperatura (a -19°C).
 - 1831: Thomas Latta, de Escocia, introduce la inyección i.v. de NaCl para el tratamiento del *shock*.
 - 1842-1846: Clarke C. W. Long, Horace Wells, Jackson y Morton, odontólogos y cirujanos norteamericanos, de formas indistintas, usan y recomiendan el éter y el N_2O , para aliviar el dolor de la cirugía y dan lugar al descubrimiento de la anestesia quirúrgica.

- 1847: John Snow, de Inglaterra, se convierte en el primer médico devenido anesthesiólogo de forma profesional.
- 1865: Claude Bernard, de Francia, introduce la resucitación en animales con líquidos endovenosos.
- 1878: Bohem, de Alemania, reporta la primera reanimación cardiopulmonar (RCP) exitosa en animales usando el masaje cardiaco externo (MCE).
- 1880: W. Mcewen, de Inglaterra, hace los primeros reportes de intubación endotraqueal por palpación.
- 1882: Schiff, de Alemania, informa, por primera vez, una RCP exitosa en animales aplicando el masaje cardiaco interno (MCI).
- 1883: S. Ringer perfecciona los métodos de resucitación líquida endovenosa.
- 1886: Grehant y Quinquaud midieron, en animales, el *out-put* cardiaco por el método de Fick.
- 1890: se descubre la adrenalina, y el químico japonés, Jokichi Takamina, la aísla de forma pura.
- 1899: Hoffa y Ludwig estudian y describen la fibrilación ventricular.
- 1892: Mass, de Alemania, reporta la primera RCP exitosa en seres humanos, a tórax cerrado con MCE.
- 1899: Prevost y Batelli, de Italia, hicieron la primera desfibrilación eléctrica con corriente alterna.
- 1901: Landsteiner, patólogo norteamericano, describe el sistema ABO de grupos sanguíneos.
- 1901: K. Igelsrud, de Noruega, reporta la primera RCP exitosa en seres humanos, a tórax cerrado con MCI.
- 1904: A. Einhorn, de Alemania, sintetiza la novocaína (procaína).
- 1906: Guthrie reconoció al cerebro como órgano diana de la resucitación cardiopulmonar.
- 1910: Neu, Gottlieb y Madelung, de Alemania, construyen el primer aparato con rotámetro para la anestesia con gas hilarante y oxígeno.
- 1911: Khun, de Alemania, publica una monografía sobre la intubación peroral por laringoscopia directa.
- 1913: Einthoven, médico holandés, describe la electrocardiografía.
- 1914: A. Hustin, de Bélgica, emplea sangre citratada para transfusión.
- 1915: Jackson, de Estados Unidos, utiliza el absorbente de gas carbónico para la anestesia.
- 1917: Boyle, de Inglaterra, construye su aparato para anestesia con N_2O , O_2 y éter.
- 1920: J.W. Magill y Rowbothan, de Inglaterra, introducen y perfeccionan la anestesia endotraqueal.
- 1929: Werner Forsman, cirujano alemán, se introdujo un catéter ureteral hasta las cavidades derechas del corazón a través de las venas del brazo.
- 1930: Klein, internista de Praga, obtuvo por el método de Forsman, sangre venosa de la arteria pulmonar y midió el gasto cardiaco en seres humanos.
- 1931: Alexander Fleming, bacteriólogo británico, descubre la penicilina.
- 1931: Dogliotti, de Italia, perfecciona la técnica de la anestesia peridural ya introducida por el español Pages en 1921.
- 1936: Wiggers investiga la adrenalina en la RCP.
- 1938: Negovsky crea el Instituto de Resuscitología de Moscú.
- 1940: Negovsky aplica el MCE y la desfibrilación eléctrica a perros.
- 1940: Cournand y Richards Dickinson, norteamericanos de origen francés, calcularon el *out-put* cardiaco por medición del $Ca-VO_2$.
- 1940: Blalock, de Estados Unidos, estudia el efecto del volumen en el manejo del *shock* traumático.
- 1942: Griffith y Jonson, de Canadá, introducen el curare en la práctica clínica.
- 1947: Beck, de Estados Unidos, realiza la primera desfibrilación interna en seres humanos.
- 1948: Dripps reporta el primer MCI fuera de los salones de operaciones.
- 1948: Zoll, de Estados Unidos, introduce el osciloscopio electrocardiográfico y los marcapasos internos y externos.
- 1949: Bovet, de Italia, descubre las propiedades miorrelajantes de la succinilcolina.
- 1951: Sarnoff, de Estados Unidos, descubre las propiedades hipotensoras del arfonad.
- 1951: Huguenard y Laborit, de Francia, introducen la técnica de la hibernación artificial.
- 1954: Elam, de Estados Unidos, caracteriza la composición gaseosa del aire espirado.
- 1954: Ibsen, de Dinamarca, publica las experiencias de la epidemia de poliomielitis de Copenhague.
- 1956: Zoll, de Estados Unidos, reporta la primera desfibrilación interna exitosa en seres humanos.
- 1957: Peleska, de Checoslovaquia, construye el primer desfibrilador portátil de corriente alterna.
- 1958: Severinghauss, de Dinamarca, introduce los electrodos de PO_2 y PCO_2 .

Estos acontecimientos históricos no completan todos los adelantos que contribuyeron, desde la Antigüedad y hasta la mitad del siglo XX, a la aparición y

desarrollo de los cuidados intensivos, pero evidentemente constituyen las principales premisas en los avances cardiovasculares, respiratorios y neurológicos, pilares fundamentales del trabajo en esta esfera y que propiciaron su ulterior desarrollo.

La medicina en general y los cuidados intensivos en particular están en constante perfeccionamiento, de manera que en el decursar del tiempo han tenido lugar descubrimientos, redescubrimientos y precisiones en lo que podemos llamar la historia de los cuidados intensivos, la cual puede ser dividida en tres etapas:

Etapla primaria. Comprende desde los inicios de la civilización hasta la década de 1840 en el siglo XIX. Se caracteriza por el avance muy lento de la medicina humana, con muchos errores, poca ciencia y escaso desarrollo. En esta etapa, las luchas, las guerras, las epidemias y el desconocimiento predominaban sobre el desarrollo de las Ciencias Médicas y de los Sistemas de Salud Pública, con la consiguiente reducida expectativa de vida para la población mundial.

Etapla secundaria. Abarca desde el descubrimiento de la anestesia quirúrgica, a mediados de 1840, hasta la epidemia de poliomielitis de 1952, en Copenhague, Dinamarca. Esta etapa se caracteriza por un creciente desarrollo de la cirugía, matizada, entre otras cosas, por los avances de la anestesiología; el perfeccionamiento de los sistemas docentes para la formación de médicos, enfermeras y personal auxiliar; la aparición de los rayos X; el uso de sangre y algunos derivados con seguridad en la reanimación; los primeros intentos exitosos de reanimación cardiaca y de respiración artificial de corto tiempo; el descubrimiento de los antibióticos; los avances en la tecnología mecánica de aplicación en medicina humana; la creación de especialidades médicas y de la especialización de médicos; así como el despegue de la farmacología con la aparición de nuevas drogas con su uso científico fundamentado en determinadas afecciones.

Esta etapa del desarrollo de la medicina va creando continuamente nuevas necesidades e identificando problemas sin solución para la época, entre los cuales el mantenimiento a largo plazo de la función respiratoria era uno de los principales.

Etapla terciaria. Comprende desde el año 1952 hasta nuestros días, es decir, desde el origen incipiente de la terapia intensiva, enmarcado durante la epidemia de poliomielitis, de Copenhague, en 1952, cuando, ante la parálisis bulbar de los pacientes afectados y agrupados, surgió la feliz idea de intubarlos y ventilarlos con bolsas autoinflamables. En un inicio se les pagaba a los estudiantes de medicina o se solicitaba la ayuda de las monjas para garantizar una ventilación prolongada y mantener la función respiratoria de los pacientes; con

posterioridad, gracias al talento de ingenieros y médicos anestesiólogos, se creó un ventilador mecánico que suplía el trabajo manual para garantizar la ventilación a largo plazo y proporcionar una mejor expectativa de vida a estos pacientes.

Esta década de 1950 fue, sin lugar a duda, vital para el desarrollo de los cuidados intensivos. Los resultados del trabajo de los daneses, publicados por Ibsen en 1954, fueron conocidos con rapidez en Europa y se empezó a aplicar la presión positiva intermitente (PPI) en pacientes con intoxicaciones agudas e infecciones respiratorias de otro origen.

En esta década, los trabajos del Zoll en los que utilizaba la desfibrilación cardiaca con corriente directa, el diseño y perfeccionamiento del marcapaso interno y externo, así como el desarrollo de la circulación extracorpórea en el incremento creciente de la cirugía cardiovascular, abrieron las puertas, de manera definitiva, a los ingenieros electrónicos para su introducción en el desarrollo de la medicina y en especial de los cuidados intensivos.

A finales de esta década y comienzos de la de 1960, dos ingenieros (Kowenhoven y Knickerbocker) y un residente de cirugía (Jude) dieron a conocer, con bases científicas, el redescubrimiento del MCE, el cual ha propiciado la solución del problema de decenas de miles de pacientes.

Todos estos aspectos crearon la necesidad de un trabajo multidisciplinario y añadieron a los objetivos iniciales en la atención del paciente grave (reemplazar el volumen sanguíneo perdido, fundamentalmente durante las guerras del siglo XX, así como mantener algunas funciones respiratorias, renales y cardiacas mediante el uso, aún muy selectivo, de "pulmones de hierro", diálisis, trasplantes, marcapasos y desfibrilación cardiaca) el de prevenir el desarrollo de insuficiencias irreversibles de órganos; en este punto hay que recordar al fisiólogo Walter Cannon, que acuñó el término *homeostasis* y lo describió como el proceso fisiológico coordinado que mantiene en estado estable la mayoría de los sistemas. Por ello, este fisiólogo y Florencia Nightingale (la primera en identificar la necesidad de agrupar a los heridos graves durante la guerra de Crimea) son considerados los padres de los cuidados intensivos actuales.

Peter Safar, un anestesiólogo emigrado de Austria, fue el primero en crear una sala de cuidados intensivos en América, y acuñó el término *Intensive Care Unit* (ICU) en la ciudad de Baltimore, Estados Unidos; en ese año (1958) también se creó la primera sala de cuidados intensivos en Nueva Zelanda.

En los inicios de la década de 1960, Day crea, en los Estados Unidos, la primera unidad de cuidados

intensivos coronarios. Por su parte, en Liverpool, Inglaterra; Gothemborg, Alemania; Philadelphia y Pittsburg, Estados Unidos, se crean las primeras unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Esta década se caracteriza por la diseminación de unidades de cuidados intensivos, fundamentalmente en países desarrollados (Francia, Inglaterra, Japón, Alemania, España, Italia, etc.), así como de embriones de salas de cuidados intensivos en otros países con menor desarrollo científicotécnico y en la salud.

La década de 1960 permitió iniciar y hasta cierto punto desarrollar los criterios de muerte encefálica; se comenzaron a expandir diferentes métodos de monitoreo del paciente grave, en particular el monitoreo electrocardiográfico; se identificaron las insuficiencias de la ventilación con PPI en situaciones específicas; apareció la descripción del síndrome de distrés respiratorio del adulto y se introdujo una nueva modalidad ventilatoria a punto de partida de los trabajos de Cara y Poisvert, en Francia, y de Petty y sus colaboradores, en Estados Unidos, la *Positive End Expiratory Pressure* (PEEP); así como Bendixen, en 1965, introduce el monitoreo de los gases de la sangre en el paciente grave.

De igual manera fue evidenciándose la necesidad de mejorar la organización, de formar médicos especializados y enfermeros para este nuevo tipo de trabajo, de crear publicaciones, así como de incorporar y coordinar, de forma interdisciplinaria, el trabajo médico en estas unidades.

Por otra parte, en 1966, los doctores Stephen Ayres y Giannelli publican el primer libro dedicado a los cuidados intensivos: *Care of the critically ill*; en 1968, Max Harry Weil, Peter Safar y William Shoemaker, pioneros de los cuidados intensivos en América, establecen, aún sin aprobación estatal, la primera especialidad multidisciplinaria en cuidados intensivos.

La década de 1970 se caracteriza, entre otros aspectos, por una gran expansión mundial en la creación de unidades de cuidados intensivos; se incrementa el intercambio de profesionales y, con frecuencia, viajan los de los países menos desarrollados a aprender de los especialistas de los más desarrollados o pioneros en esta actividad.

Hay un gran esfuerzo de organización que comienza desde el año 1961 con la creación de los cursos de *Fellowships* y el nombre de *Critical Care Medicine* (Medicina de Cuidados Críticos), liderados por Peter Safar (anestesiólogo) en el manejo de la vía aérea, la ventilación y la resucitación cardiopulmonar; William Shoemaker (cirujano) en la atención al politraumatizado, el *shock* hemorrágico, la hemodinamia y las consecuencias metabólicas; y Max Harry Weil (cardiólogo) con su Unidad de *shock* e insuficiencia circulatoria aguda.

Estos tres grandes pioneros de los cuidados intensivos norteamericanos y del mundo visualizaron la necesidad de conceptos y objetivos multidisciplinarios comunes y crearon, en julio de 1970, la *Society Critical Care Medicine* (SCCM) en los Estados Unidos, con la participación inicial de 28 médicos de diversas especialidades; la sociedad fue formalmente inaugurada en mayo de 1971 con una membresía de 100 personas presididas por Max Harry Weil.

Por otra parte, se instituyen sociedades nacionales de cuidados intensivos, de forma independiente, o secciones de sociedades existentes de especialidades básicas en la mayoría de los países desarrollados y en otros países; además, se instaura la *American Association of Critical Care Nurses* (AACCN) en 1971, en los Estados Unidos, y de igual forma se funda la *World Federation of Critical Care Medicine*, la cual celebra su primer Congreso Mundial.

También surge la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, que celebra su primer congreso en esta misma década y, de igual forma, se crea la *European Society of Intensive Care Medicine*, que celebra su primer congreso. Conjuntamente con la expansión organizativa de las principales ciudades de cada uno de los países, se fundan sociedades nacionales e internacionales que agrupan, de forma interdisciplinaria, a médicos de diferentes especialidades, aunque continúan predominando los anestesiólogos y los internistas.

Ocurren importantes avances en el conocimiento, en la aplicación de novedades técnicas y en el manejo del paciente grave; Swan y Ganz, en 1972, dan a conocer su famoso y algo cuestionado catéter de flotación que permite o facilita el manejo hemodinámico del paciente grave; Kirby, en 1971, desarrolla la *Intermittent Mandatory Ventilation* (IMV) y, en 1973, Gregory redescubre la *Continuous Positive Airways Pressure* (CPAP).

Además, se comienzan a descubrir algunos índices preventivos generales, entre ellos, el *Therapeutic Interventioned Score System* (TISS), por Cullen; Jean Roger le Gall, un discípulo de Maurice Rapin, de Francia, crea el SAPS y Knaus, el APACHE con sus respectivas variantes años después.

En esta época aparece la primera descripción de lo que hoy conocemos como síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), situación clínica muy relacionada con el desarrollo y resultado de los cuidados intensivos.

Por estos tiempos se comienzan a expandir, fundamentalmente en los países desarrollados, las empresas o firmas productoras de equipos para el trabajo de los cuidados intensivos (ventiladores, monitores cardíacos, etc.).

Se dice que el presente será la historia del futuro; en tal sentido, lo vivido en las dos últimas décadas del siglo recién terminado representa nuestro presente, en el cual ha adquirido un inmenso valor el problema de los costos crecientes en cuidados intensivos; existe una gran preocupación por lograr una aceptable relación costo-beneficio en el paciente que ingresa en las unidades de cuidados intensivos y por evitar tener ingresado en estas a pacientes cuyas posibilidades de recuperación son remotas, a pesar de una gran inversión en su atención; de igual forma deben evitarse los ingresos de pacientes que pudieran tener un resultado similar en otros servicios con menos costos.

Estas últimas décadas han sido testigo de un continuado avance en los métodos de ventilación con el perfeccionamiento del monitoreo de la función respiratoria en la cabecera del enfermo, que ha permitido aplicar la computación en la relación ventilador-paciente y hacer más eficiente la ventilación; además, se han sintetizado y aprobado nuevos antibióticos de probada eficacia como los denominados quinolonas de segunda generación, nuevas cefalosporinas, etc.

El conocimiento teórico sobre el papel de los mediadores en la respuesta sistémica a la infección y al traumatismo, ha avanzado mucho en estos años; ya en los últimos del siglo XX se intentó buscar opciones terapéuticas sobre la base de esos conocimientos, que permiten reducir la morbilidad y mortalidad en la infección y el traumatismo, pero hasta ahora los resultados con varias opciones terapéuticas ensayadas han sido muy controversiales.

También en los últimos años se han ido desarrollando algunas técnicas de monitoreo, cuyo perfeccionamiento debe mostrar sus efectos sobre la mortalidad. Entre ellas se encuentran el neuromonitoreo, la oximetría en sus diferentes variantes técnicas, la capnometría, el uso de algunas técnicas neurofisiológicas y la medición continua del gasto cardiaco y de parámetros hemodinámicos dependientes de él, que incluyen el transporte y consumo de oxígeno.

En la actualidad, estas técnicas se aplican en las unidades de cuidados intensivos más desarrolladas, pero aún no tienen una expansión universal y tampoco han demostrado convincentemente la relación costo-beneficio que pueden aportar al paciente grave.

HISTORIA DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS EN CUBA

Cuando se originan los cuidados intensivos, durante la epidemia de poliomielitis en Copenhague, Cuba no

recibe estas influencias. En esos primeros años de la década del 50, algunos anestesiólogos cubanos brindaban, en las salas de recuperación anestésica, cuidados especiales a determinado tipo de enfermos sometidos a grandes operaciones o a aquellos con los cuales tenían una relación de amistad. Este tipo de atención médica, en primer lugar, no respondía a una organización del sistema de salud cubano, no incorporado a los adelantos de la época en cuanto a tecnología y equipamiento, y solo utilizaba las máquinas manuales de anestesia para resolver determinados problemas ventilatorios.

Al igual que sucedió en la mayoría de los países del mundo, durante la introducción de los cuidados intensivos, los anestesiólogos desempeñaron un papel primario debido a sus habilidades para el manejo de la vía aérea y su dedicación, ya que estaban habituados a pasar horas sin moverse del lado del enfermo, para cuidar la estabilidad de sus signos vitales, a pesar de las agresiones anestésicoquirúrgicas que tienden a alterarla.

Alrededor del año 1965 se crearon -por resolución del Ministerio de Salud Pública- los institutos de investigación, entre ellos, el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, en el actual Hospital "Comandante Manuel Fajardo Rivero". En este lugar se comenzó a operar a pacientes con problemas cardiovasculares; en su unidad de recuperación -atendida por anestesiólogos y con algunas facilidades de monitoreo y ventilación mecánica- se brindó, de forma organizada, lo que podemos considerar como los primeros cuidados intensivos cubanos.

A diferencia de lo ocurrido en la mayoría de los países donde con anterioridad se habían creado salas de cuidados intensivos, esta unidad no fue respiratoria, sino especializada en el posoperatorio cardiovascular. Los médicos que comenzaron esta actividad fueron los doctores Cortina y Humberto Sainz Cabrera, quienes simultaneaban su trabajo como anestesiólogos quirúrgicos y reanimadores para el cuidado posoperatorio de los pacientes que habían recibido una cirugía cardiovascular.

Al comenzar la década del 70 ocurren dos hechos independientes, considerados antecedentes históricos de gran importancia en los cuidados intensivos cubanos: por una parte, el doctor Lima -cardiólogo matancero- agrupa en una pequeña sala del Hospital Provincial de Matanzas, a los pacientes infartados y con un mínimo de recursos técnicos crea la primera sala cubana de cuidados coronarios; por la otra, cae gravemente enfermo el doctor René Vallejo -médico y compañero de luchas del Comandante Fidel Castro Ruz en la Sierra Maestra y en los primeros años de la Revolución- y se crean condiciones especiales para atender a Vallejo; para ello se reúnen médicos de varias especialidades,

enfermeras, equipos de monitoreo y de ventilación y se brinda, posiblemente, la primera atención intensiva a un paciente no coronario ni operado.

Ante la pregunta del Comandante en Jefe sobre qué podía hacerse para brindar una atención de este tipo a todos los pacientes cubanos que lo necesitaran, se le explica el progreso existente en el mundo desarrollado en lo referente a los cuidados intensivos y, a partir de ese hecho, el Ministerio de Salud Pública decide enviar a tres anestesiólogos y tres internistas a pasar un curso en España sobre cuidados intensivos. Los anestesiólogos fueron los doctores Nicolás Parisi López, Ariel Soler, ambos de Ciudad de La Habana, y el doctor Héctor Hernández, de Santiago de Cuba; los clínicos fueron los doctores Sergio Rabel, de Ciudad de La Habana, y otros que después no continuaron con este trabajo.

El 25 de septiembre de 1972 se crea la primera Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente en Cuba, en el Hospital Universitario "General Calixto García Íñiguez" de Ciudad de La Habana, dirigida inicialmente por el doctor Nicolás Parisi López, Jefe del Grupo de Anestesiología y Reanimación de la República de Cuba. No obstante, a los pocos meses de fundada se decidió dividir el servicio en una parte quirúrgica y otra médica. El doctor Parisi pasó a dirigir la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos, la cual tuvo una vida efímera, y el doctor Sergio Rabel Hernández comenzó a dirigir la otra Unidad de Cuidados Intensivos, que en realidad fue la original y es la que hoy se mantiene como pionera del país, ya que muy pronto recuperó de nuevo su carácter polivalente y por ella transitaban muchos médicos y enfermeras, que a su vez fundaron las primeras unidades del país.

La segunda unidad de este tipo se creó en el Hospital Universitario Clínicoquirúrgico "Doctor Celestino Hernández Robau" de la ciudad de Santa Clara, el 8 de mayo de 1973. En su inauguración, concepción y construcción desempeñaron un papel importante los compañeros Arnaldo Milián Castro, primer secretario del PCC en la provincia Las Villas; el doctor Antonio Pereira, director del Hospital; y el doctor José A. Negrín Villavicencio, intensivista, que fue el primer jefe de la unidad e inauguró el servicio junto a los doctores Arturo Escamilla Bringas (anestesiólogo) y Servando Agramonte (cardiólogo). La jefa de enfermeras fue María Antonia Longa.

Posteriormente, en 1974, se fundó la tercera Unidad Polivalente de Cuidados Intensivos, en el Hospital Universitario, "Saturnino Lora", de Santiago de Cuba, dirigida por el doctor Héctor Hernández.

Una vez instauradas estas tres primeras unidades de cuidados intensivos, se vivió una etapa en la que prácticamente todos los hospitales de Ciudad de La Habana fueron creando sus propias unidades, con la unión de anestesiólogos e internista y un grupo de enfermeras escogidas que pasaban un curso de posgrado de cuidados intensivos de un año de duración. Los cursos comenzaron, en 1971, en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; en 1973, en el Hospital "General Calixto García Íñiguez"; y en 1974, en el Hospital de Villa Clara.

En 1976, el doctor Rabel y un grupo de sus colaboradores publica las conocidas popularmente *Normas de Terapia Intensiva*, que fue la primera publicación cubana sobre esta especialidad; en 1978, el doctor Armando Caballero López viaja al Servicio de Reanimación Médica del profesor Maurice Rapin, y regresa en 1979, luego de obtener el título de Asistente Extranjero de los Hospitales de París en Reanimación Médica; a su llegada introduce en Cuba la aplicación de la *Continuous Positive Airways Pressure* (CPAP).

Desde la creación de las unidades de cuidados intensivos polivalentes, se aplicó el concepto de atención progresiva del paciente; simultáneamente con las unidades de cuidados intensivos se instauraron las llamadas unidades de cuidados intermedios con un mayor número de camas y una plantilla más reducida que las intensivas.

Este concepto de atención progresiva se ha mantenido durante todos estos años en casi todos los hospitales cubanos hasta hoy, y se ha trazado para el futuro una estrategia de perfeccionamiento de los hospitales del país que incluye la conversión de las actuales unidades de cuidados intermedios en cuidados intensivos, con su división en unidades de cuidados intensivos polivalentes, unidades de cuidados intensivos coronarios y unidades de cuidados intensivos para *ictus*.

En 1981, el país fue víctima de la introducción de la epidemia del dengue, con una alta morbilidad y mortalidad, tanto en niños como en adultos. La dirección de la Revolución decidió, a partir de la necesidad de mejorar la atención de los niños graves, crear aceleradamente un fuerte sistema de unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Ya existía un número de hospitales pediátricos situados en Ciudad de La Habana con determinado desarrollo en los cuidados intensivos; esta actividad estaba rectorada por los doctores Guzmán, Caritat (uruguayo), Gonzalo y Callejo.

En menos de un año se construyeron nuevas unidades de cuidados intensivos pediátricos en todos los

hospitales pediátricos de las cabeceras de las provincias, y en algunos grandes hospitales de Ciudad de La Habana y de otros municipios extensos del país.

Se adquirió un módulo completo y actualizado de equipos de ventilación, monitores, material gastable y medicamentos para cada unidad y se comenzó, de forma acelerada, a preparar a un numeroso grupo de especialistas en pediatría para trabajar, a tiempo completo, auxiliados por los anestesiólogos pediátricos en estas unidades.

A finales de ese año 1981, auspiciado por la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación y el Consejo Nacional de Sociedades Científicas, se celebró, en la ciudad de Santa Clara, el Primer Evento Científico sobre los Cuidados Intensivos, de carácter nacional, al cual asistieron las principales figuras de la especialidad en el país y representantes futuros de las especialidades más vinculadas con la terapia intensiva; los resultados de este evento dieron lugar a la publicación de sus memorias en dos tomos: *Actualidad en Terapia Intensiva*.

En 1985, por orientaciones de la alta dirección de la Revolución y del Ministerio de Salud Pública, se creó la Comisión Nacional de Cuidados Intensivos de Adultos, que tuvo, entre sus tareas iniciales, entregar en forma de convalidación las primeras certificaciones oficiales que acreditaban a un grupo de especialistas de primer grado en distintas especialidades médicas, pero fundamentalmente en medicina interna y anestesiología, como verticalizados en cuidados intensivos.

Se entregaron más de 80 certificaciones en todo el país y, a su vez, se aprobó la realización de cursos nacionales para la formación de intensivistas, que duraban un año; los participantes debían tener menos de 40 años de edad y ser especialistas de primer grado de algunas de las especialidades con vínculo estrecho. Se designó como jefes nacionales y profesores principales de estos cursos a:

- Hospital Universitario "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana. Profesor: doctor José A. Negrín Villavicencio.
- Hospital Universitario "General Calixto García Íñiguez". Ciudad de La Habana. Profesor: doctor Sergio Rabel Hernández.
- Instituto Superior de Medicina Militar "Doctor Luis Díaz Soto". Profesor: doctor Efraín Chivás.
- Hospital Universitario "Doctor Celestino Hernández". Villa Clara. Profesor: doctor Armando Caballero López.
- Hospital Universitario "Saturnino Lora". Profesor: doctor Héctor Hernández.

Con posterioridad se autorizaron, como sedes de estos cursos, otros hospitales universitarios del país, tales como el "Vladimir Ilich Lenin", de Holguín; el "Carlos J. Finlay", de Ciudad de La Habana; el "Manuel Ascunce Domenech", de Camagüey; y el "Gustavo Aldereguía", de Cienfuegos.

Entre las importantes tareas que cumplió esta Comisión Nacional de Cuidados Intensivos de Adultos, presidida por el doctor José A. Negrín, estuvo la confección de las normas de diseño, plantillas, equipamiento y material gastable de las unidades de cuidados intensivos y las unidades de cuidados intermedios del país.

En el quinquenio del 85 al 90 se realizaron importantes inversiones para el desarrollo de los cuidados intensivos de adultos; por otra parte, la presidencia de la comisión desempeñó un papel primordial en la organización, estructuración y funcionamiento de los cuidados intensivos e intermedios en el país.

Los avances se hicieron evidentes y llegaron cada día a los lugares más apartados del país; las remisiones de un centro distante a otro fueron progresivamente disminuyendo; la satisfacción de los pacientes y familiares iba aumentando; así como reduciéndose el número de quejas relacionadas con la calidad de la atención médica al paciente grave, con disminución de la mortalidad global en los hospitales.

En 1984, Cuba comenzó la implantación de un nuevo sistema de atención primaria en la salud, que tuvo la máxima prioridad del estado. En poco más de una década se formaron miles de médicos y enfermeras dedicados a este tipo de atención y se construyeron miles de consultorios médicos, con la vivienda del médico y la enfermera insertada dentro de las comunidades urbanas y rurales.

El desarrollo de este sistema de atención médica primaria permitió articular el vínculo para el cuidado del paciente grave, entre la atención primaria, secundaria y terciaria. Se estableció así, en 1996, el Sistema Integrado de Urgencias Médicas (SIUM) de la República de Cuba, que comprende hoy los puntos o consultorios de urgencia; los policlínicos principales de urgencia (PPU); el Subsistema de Emergencia Médica con transporte especializado; el Subsistema de Urgencias Hospitalarias, con sus unidades de cuidados intensivos emergentes (UCIE) adjuntas; y las salas o servicios de cuidados intensivos e intermedios, que forman parte del presente y formarán parte, en un futuro, de la historia de la atención del paciente grave en Cuba.

En el quinquenio de 1985 a 1990, sin lugar a duda uno de los más fructíferos para el desarrollo y extensión de la terapia intensiva cubana, se publica el primer tomo del libro *Terapia Intensiva*, del colectivo de au-

tores del Hospital "Hermanos Ameijeiras", pero esta obra no pudo ser concluida.

A finales de 1989 apareció de nuevo *Terapia Intensiva* (primera edición), ahora gracias al esfuerzo de los intensivistas de Villa Clara, Santiago de Cuba y otras provincias, dirigida por los doctores Caballero y Hernández, y que resultó premiada como la mejor obra científica del país en ese año.

En 1989 se celebró el Primer Congreso Cubano de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, con amplia participación extranjera; por otra parte, pequeñas delegaciones cubanas han participado en los congresos mundiales e iberoamericanos de terapia intensiva.

Desde el punto de vista de la especialización asistencial de los cuidados intensivos, en Cuba han predominado los criterios siguientes:

- Mantener separadas, como regla, la atención intensiva de los niños (con menos de 15 años) y la de los adultos.
- Desarrollar el concepto de la polivalencia en la atención, tanto para adultos como para niños, con la excepción de la neonatología y los quemados, que tienen condiciones especiales de terapia intensiva, y disponen de un número de camas dentro de estos servicios; de igual forma se han mantenido totalmente independientes los cuidados intensivos en el posoperatorio para los servicios de cirugía cardiovascular existentes en el país.
- Aunque las salas de cuidados intensivos coronarios fueron de las primeras que existieron en el país, la política, en razón de un uso más racional de recursos financieros y humanos, no ha sido expandirlas; no obstante, existen unidades independientes de cuidados coronarios en varias provincias del país y en el futuro deberán incrementarse.
- Las unidades intensivas especializadas en el traumatismo se han desarrollado poco en el país; solo existen en hospitales militares de la capital y en hospitales civiles de unas pocas provincias.
- A partir de mayo del año 2003, la dirección del país decidió crear áreas de cuidados intensivos municipales (ACIM), en todos los municipios del territorio que no tuvieran estos servicios, que contarán con una dotación de dos a cuatro camas, para lo cual se ejecutaron inversiones constructivas y se equiparon con ventiladores, monitores, desfibriladores, material gasable y todo lo necesario para la atención especializada inicial de un paciente grave, además se comenzó un programa acelerado y emergente de formación de los recursos humanos médicos y de enfermería para trabajar en las ACIM. Todas comenzaron a funcionar en enero de 2004 y hoy constituyen la base de la

infraestructura especializada de los cuidados intensivos cubanos.

- No se han desarrollado otras unidades de cuidados intensivos especializadas, a excepción de centros altamente especializados en su labor asistencial, que cuentan con unidades destinadas a pacientes graves dentro de la rama que atienden estas instituciones, casi siempre únicas en el país.
- El futuro de la organización integral del paciente grave en Cuba comprenderá las actividades asistenciales, docentes e investigativas, nucleadas alrededor del SIUM de la República de Cuba, el cual jerarquizará integralmente y mediante estructuras organizativas perfeccionadas, toda la calidad en la atención al paciente grave, desde el lugar donde comienza la dolencia o el accidente hasta el centro más especializado, con una coherente atención calificada en todo el trayecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvin JE. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here. *Crit Care Clin* 1997;13(2):363-376.
- Dobb GJ. Intensive care in Australia and New Zealand. *Crit Care Clin* 1997;13(2):299-316.
- Gilbertson AR. Before intensive therapy. *J R Soc Med* 1995; 88(8):453P-459P.
- Gordon IJ. The evolution and nursing history of a general intensive care unit. *Int Crit Care Nurses* 1998;14(5):252-257.
- Goulon M. The beginning of intensive care in France. *Rev Prat* 1993;43(2):215-218.
- Grenvik A. and Kochanek PM. The incredible career of Peter J. Safar, MD: The Michelangelo of Acute Medicina. *Crit Care Med* 2004;32:S3-S-7.
- Groeger JS, Stromberg MA, Halpern NA et al. Descriptive analysis of critical care unit in the United States. *Crit Care Med* 1992;20:846-863.
- Hoyt JW, Grenvik S and Ayres SM. History of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1996;24:3-9.
- Ibsen B. Intensive therapy: background and development 1966. *Int Anesthesiol Clin* 1999;37(1):1-14.
- _____. The beginning of intensive care in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1996;158(51):7423-7424.
- Lawin P. The historical development in intensive care in Germany. Contemporary views 20. The limits of intensive care economical and ethical limits. *Anaesthesist* 2000; 49(12):1054-1064.
- Leveau P. History of respiratory intensive care with reference to first aid for newly drowned persons. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(1):86-100.
- Peter K. The historical development of intensive care in Germany epilogue to a thematic review in der anaesthesist. *Anaesthesist* 2000;49(12):1064-1072.
- Quijano Pitman F. The history of intensive care unit. 2. Mexican antecedents. *Gac Med Mex* 1991;127(4):381-384.
- Vincent JL, Baltopoulos G, Bihari D et al. Guidelines for training in intensive care medicine. *Int Care Med* 1994;20:80-81.
- Vincent JL, Lambert T and Cerny V. Critical care in Europe. *Crit Care Clin* 1997;13(2):245-254.
- Weil MH, Shoemaker WC. Pioneering contributions of Peter Safar to intensive care and the founding of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2004; 32: S8-S10.

PARTICULARIDADES DEL ENFERMO GRAVE

A. ESPINOSA BRITO

Hace ya algunos años, escribí algunas notas acerca de la asistencia a los enfermos graves, e insistí en temas poco debatidos que, cuando aparecen en la literatura médica, están bastante dispersos. Estaba impulsado por el propósito de sistematizar un grupo de ideas generales en torno a la atención (especial) que requieren este tipo de pacientes.

Al mismo tiempo que es necesario actualizar los conocimientos sobre problemas muy específicos del quehacer cotidiano de la medicina intensiva, y profundizar en las experiencias al respecto, también se deben abordar, en un texto como este, aspectos globales de la atención médica que se brinda a este tipo de enfermos y que, en muchas ocasiones, se dan por sabidos, sin que así sea.

Por supuesto, las ideas que se van a exponer aquí -que no pretenden ser pautas- son consideraciones en torno a dilemas que se presentan en esta labor. Muchas de estas reflexiones constituyen el fruto de la influencia de gran cantidad de compañeros de trabajo y del cansancio compartido en algo más de tres décadas de labor profesional.

El orden en que se tratarán diferentes aspectos -todos interrelacionados entre sí- es arbitrario, aunque se ha intentado hacerlo de la forma más didáctica posible, con la presentación de ejemplos frecuentes, especialmente para los colegas más jóvenes, grupo al que de modo preferencial va dirigido este capítulo.

Se habrá logrado el objetivo propuesto si al finalizar la lectura de estos párrafos cada cual medita de nuevo acerca de su responsabilidad cotidiana en el cuidado de los pacientes críticos, así como si visualiza con mayor

lucidez lo inmenso y bello de esta misión, para llevar a la práctica diaria lo que de ella se ha recogido.

¿CUÁNDO UN ENFERMO ESTÁ GRAVE?

La respuesta a esta pregunta no siempre es fácil. En el orden práctico se puede calificar a un paciente de grave cuando existe una amenaza importante para la vida o, en otras palabras, alto riesgo de que ocurra la muerte.

La aseveración de la gravedad de un enfermo se basa en la experiencia previa del médico, unida a su capacidad de juicio diagnóstico -todo lo cual está influido por factores subjetivos- y, por otra parte, en los métodos objetivos de diagnóstico, tanto los clínicos como los dependientes de los exámenes complementarios.

Es tan importante precisar con exactitud qué paciente está grave realmente, que de esta distinción puede depender, en gran medida, el nivel de atención que se brindará en cada caso; por tanto, esta definición influye, no pocas veces, en el resultado final del enfermo, es decir, si vivirá o morirá. Además, no siempre el paciente grave se siente mal, síntomas muy aparatosos pueden no indicar gravedad.

Lo señalado hasta aquí permite calificar al paciente grave como otro paciente, cualitativamente diferente del resto de los enfermos y que requiere también una atención cualitativamente diferente. Esta es la base del intensivismo, que más que una especialidad, es una manera de pensar y un estilo de trabajo (Fig. 1.1).



Fig. 1.1. Vista general de un paciente en una sala de cuidados intensivos.

El objetivo principal de los cuidados intensivos es restablecer las funciones alteradas de uno o más sistemas orgánicos vitales y llevarlos a valores aceptables para la vida ulterior del individuo. Esto se hace con el fin de ganar tiempo para el tratamiento simultáneo de la enfermedad de base que provocó el cuadro clínico crítico y devolver una persona útil a la sociedad.

Hay pacientes que, como resultado de su enfermedad o del estadio avanzado en que esta se encuentra, una vez diagnosticada su afección siempre van a estar potencialmente graves. Algunos compañeros han denominado a este tipo de pacientes como graves crónicos.

No es a este grupo al que nos referiremos de aquí en adelante, sin dejar de reconocer la gravedad o el riesgo elevado de morir que ellos presentan, ya que el curso inexorable de la enfermedad o la mayoría de las complicaciones que les sobrevienen no pueden ser modificados por el tratamiento médico, aun con los modernos procedimientos terapéuticos a nuestro alcance.

¿QUÉ HACER CON EL ENFERMO GRAVE: DIAGNÓSTICO O TRATAMIENTO?

Al inicio se requiere hacer un interrogatorio rápido, sencillo, dirigido, que precise con exactitud las características esenciales de la enfermedad que padece el paciente. Si se obvia esto, como sucede no infrecuentemente, se estaría tratando a un enfermo del cual no se conoce nada o casi nada, en particular si se delega esta función al personal que está menos calificado para ello.

El primer examen físico debe ser también ágil, dirigido en esencia a las funciones vitales y a los aparatos

o sistemas enfermos o supuestamente enfermos. Esto le permitirá al médico contar, desde los primeros momentos, con una impresión (hipótesis) diagnóstica lo más clara y exacta posible.

A veces se recibe o asiste a pacientes con afecciones realmente dramáticas, como es el caso del paro cardíaco, y no se dispone de tiempo para otra cosa que no sea identificarlos e iniciar de inmediato su reanimación. Aquí se justifica empezar al revés, es decir, por el tratamiento.

Esta pugna entre la prioridad del diagnóstico o del tratamiento en el enfermo grave, debe conocerse, dinamizarse y enfrentarse de manera individual. Es necesario conocer los peligros en que se incurre si se desconocen todas las causas que produjeron la enfermedad o si se trata solo el evento (el paro cardíaco, la insuficiencia respiratoria aguda, la anuria, etc.); así como si se demora innecesariamente un tratamiento que puede ser salvador con una búsqueda exhaustiva de pistas diagnósticas fuera de lugar, entre las cuales está la realización de exámenes complementarios no fundamentales, a veces laboriosos, que no contribuyen a tomar decisiones rápidas.

JUGAR A GANAR

Con el enfermo grave siempre hay que jugar a ganar. Hay que hacerlo todo bien. Es necesario transmitir ánimo al resto del personal. No se debe dejar que el derrotismo lleve a calificar a un paciente como irrecuperable cuando puede existir aún una pequeña posibilidad de éxito.

No se puede permitir que se violen normas porque el enfermo está muy mal. Hay que pasar el catéter venoso profundo con todas las precauciones necesarias; hay que prevenir las complicaciones previsibles, como colocar una sonda nasogástrica para impedir una broncoaspiración, evitar dañar venas utilizando técnicas adecuadas, mantener un equilibrio hidromineral estricto, etc.

Si se toman estas medidas no asistiremos a la triste experiencia de reanimar a un paciente muy grave del cuadro que lo llevó a una situación crítica, pero sí puede que se nos muera después de una de las complicaciones iatrogénicas a que hemos hecho alusión.

La actitud de jugar a ganar no está reñida con el hecho real, en ocasiones rechazado por el médico, del desenlace irremediamente fatal, cuando se tienen datos clínicos y de complementos objetivos. El empeñamiento en un tratamiento intensivo puede conducir a

agonías innecesarias y prolongadas, así como a esfuerzos baldíos y costosos, en un paciente cuyo derecho a morir tranquilo debe respetarse.

En esta contradicción, recuperable o no, se mueve todos los días el médico que trata a pacientes graves, y el peso de esta responsabilidad ética debe aceptarse; la continua solución de esta interrogante contribuye al mejor tratamiento del enfermo y, además, a nuestra formación.

En otras palabras, jugar a ganar, pero reconocer también cuando se ha perdido.

TRABAJO EN EQUIPO

El avance impetuoso de las ciencias médicas, la especialización del personal médico, de enfermería y técnico, unido a la adquisición de procedimientos diagnósticos y terapéuticos cada vez más complejos, así como a la necesidad de la permanencia de personal de guardia junto al paciente, hacen que la atención adecuada de un enfermo grave solo pueda enfrentarla un colectivo de profesionales, bien profesionales.

Crear un ambiente propicio, donde, sin descuidar la disciplina, se fomente la camaradería, las buenas relaciones humanas, la adecuada jerarquización, y el afán de superación e investigación, son objetivos que deben alcanzar las salas que atienden a pacientes graves. El jefe de cada unidad es el máximo responsable de preparar al equipo para que el resultado coordinado de los esfuerzos individuales del personal sea recibido de forma óptima por los pacientes.

Hay que transmitir al jefe del equipo nuestras motivaciones. A veces el médico se molesta y defrauda cuando no se midió tal o cual parámetro en un enfermo, pero quizás no se detuvo a explicar al personal de enfermería su importancia y el fin perseguido con ello.

De esta forma se puede pensar que todos están girando en la misma órbita y en realidad no es así. Todos deben girar en la misma órbita, pero bien alto.

"PARQUEO"

El personal de una unidad de atención a pacientes graves no puede separarse del enfermo. Estará sintonizado con él en cada momento de su evolución, aun cuando existan períodos de calma o cuando comience la mejoría franca. Ningún equipo puede sustituir al médico, al enfermero o al técnico.

Si se baja la guardia, el paciente puede recaer, y el síndrome de la "recurva" en un enfermo grave es tan

terrible, como el que ocurre en los ciclones tropicales. Cuando un enfermo que ha estado sometido antes a gran tensión en sus mecanismos homeostáticos, se expone de nuevo a una situación crítica, muchas de sus reservas fisiológicas se encuentran entonces en bancarrota -sobre todo en los ancianos- y el resultado final es generalmente fatal.

La estrecha vigilancia que necesita un paciente reanimado después de un paro cardíaco o de una insuficiencia respiratoria aguda, son ejemplos de lo referido en el párrafo anterior. No se puede dormir en los laureles y dejar que un paciente recuperado de una gravísima situación, se complique por disminuir precozmente el nivel de atención que se le brinde.

TOMAR DECISIONES

Se debe fomentar la participación de los miembros del equipo de trabajo en las decisiones relacionadas con el paciente. Es muy conveniente que el jefe del equipo convoque y dirija tantas discusiones diagnósticas y terapéuticas como se necesiten. En determinados casos complejos, estas pueden ser varias en el día, e incluir la participación de otros especialistas del hospital y de diferentes centros, que deben estar vinculados a los colectivos que atienden pacientes graves.

En ocasiones excepcionales se ha interconsultado con especialistas de otras provincias a través del teléfono, vía en general poco explotada entre los médicos y que puede ser útil frente a situaciones nuevas, no previstas o infrecuentes. No hay que temer a lo nuevo o a lo desconocido, y tampoco vacilar en informarse con alguien que tenga mayor experiencia.

Hay que introducir poco a poco las nuevas técnicas, los fármacos que se utilizan por primera vez y los nuevos esquemas de tratamiento, y antes documentarse bien de sus ventajas y desventajas. Por estar a la moda o con la última revista, no se puede arriesgar la vida de un enfermo, si no hay suficiente fundamento científico y posibilidades de éxito.

Por el contrario, no hay que aferrarse a viejos esquemas frente a pruebas evidentes a favor de nuevos tratamientos. La introducción de los esquemas con microdosis de insulina en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y en el coma hiperosmolar, es un buen ejemplo de esta afirmación, pues provocó múltiples controversias entre el personal médico antes de su aceptación como terapéutica eficaz.

Por otra parte, siempre que se pueda, las decisiones que se tomen deben contar con el respaldo de todo el

colectivo. Cuando no es así, el que lo dirige debe tener suficiente visión y madurez para elegir el mejor camino y tener en cuenta, con mayor énfasis que en otros casos, la posibilidad de revisar o modificar en las horas subsiguientes la conducta tomada en un momento dado. Por eso, la capacidad científicotécnica y dirigente del jefe son tan necesarias para evitar situaciones embarazosas.

Aunque siempre existen, y existirán, grandes debates en torno al uso de determinados procedimientos diagnósticos y terapéuticos, es conveniente que se tengan criterios lo más coherente posibles -lo que algunos denominan escuela- frente a las situaciones más frecuentes que se presenten en la práctica profesional. Si es posible, estos criterios deben ser expresados en guías, algoritmos, procedimientos o protocolos de diagnóstico y tratamiento, sin abandonar su revisión periódica e incluso su investigación.

En la actualidad hay que familiarizarse cada vez más con los conceptos relacionados con la evaluación de las acciones como: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los procedimientos diagnósticos, así como los de letalidad, supervivencia, costo-beneficio, costo-eficiencia, entre otros, en el caso de los procedimientos terapéuticos.

Las investigaciones científicas que evalúen servicios de atención a pacientes graves deben ser estimuladas y perfeccionadas, no con ánimo académico, sino para introducir sus resultados en la práctica clínica diaria y apoyar en el proceso de toma de decisiones.

GRADACIÓN DE LOS EVENTOS

Es de gran interés reconocer qué problemas son los más importantes y apremiantes que se deben resolver en un paciente.

Es muy probable que, evolutivamente, en cada enfermo se modifiquen de forma rápida sus principales problemas. La descripción y, en especial, la conceptualización del síndrome de fallo multiorgánico, conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o disfunción orgánica múltiple, ha venido a consolidar una visión más integradora y dinámica de un grupo importante de pacientes críticos.

En un momento dado de la evolución de un enfermo grave, identificar qué es lo más peligroso y emergente resulta importante, pero no siempre fácil. Aquí se pone a prueba la sagacidad médica en cuanto a la táctica y la estrategia que se debe seguir en cada caso.

INDICACIONES CONTRAINDICADAS

Hay una etapa sobre la evolución de los enfermos críticos que se ha denominado las indicaciones contraindicadas, y que se considera como extremadamente grave.

Con frecuencia, el estado del paciente llega a ser tan crítico que muchas indicaciones terapéuticas que se requerirán para tratar las complicaciones a las que asistimos, tienen tantas o más contraindicaciones o efectos secundarios indeseables que los beneficios que se esperan de ellas.

En estos casos, hay que individualizar al máximo la terapéutica, con una vigilancia estrecha del paciente, y seleccionar con las debidas precauciones las conductas riesgosas que se decidan. Por el contrario, existe el peligro de caer en la pasividad de no hacer nada, por temor excesivo a las nuevas complicaciones, lo que también es una decisión, y permitir que se vayan cerrando progresivamente una serie de círculos viciosos fatales, con retroalimentación positiva, que llevan al paciente a una muerte segura.

CONDUCTA EXPECTANTE

Aunque la agresividad debe ser una característica que predomine en determinados momentos de la atención del enfermo grave, esto no significa apresuramientos, que se forme un torbellino en torno al paciente, ni que su manejo se convierta en una batalla campal.

La conducta expectante puede estar justificada cuando no pelagra la vida del paciente de forma inminente, cuando no hay certeza del diagnóstico o los riesgos del tratamiento precoz son superiores a los beneficios esperados.

Al igual que se plantea en el enfrentamiento del abdomen agudo, esta debe ser una expectación armada, no solo del bisturí, sino de otros procedimientos quizás no tan espectaculares como el escalpelo, pero sí tan o más potentes, por ejemplo los ventiladores mecánicos, el choque eléctrico y la hemodiálisis, entre otros.

En estas situaciones, el tiempo puede ser el mejor aliado del médico si se sabe aprovechar para actuar o para esperar, según el caso. Se trata de accionar en el momento oportuno, ni antes ni después, y ahí está la maestría. Un buen ejemplo es cuándo realizar una histerectomía en una paciente con sepsis puerperal o el momento óptimo para iniciar la ventilación de un paciente con un asma potencialmente mortal.

TRATAMIENTO CONTINUO, DINÁMICO E INDIVIDUALIZADO

La continuidad en el tratamiento intensivo es otro eslabón que hay que tener muy en cuenta.

La entrega lo más exhaustiva posible de los pacientes, tanto por el personal médico como de enfermería, garantiza criterios uniformes de manejo, así como que no haya baches en la atención. Esto también posibilita la introducción de nuevas acciones terapéuticas mejor fundamentadas frente a nuevas complicaciones, previstas o no.

Dejar indicaciones que se deben cumplir, según la guardia, es un sistema de trabajo provechoso y dinámico en las unidades de cuidados intensivos. Así, por ejemplo, la indicación de determinados complementarios (gasometría, radiografías, etc.) o de medicamentos (cardiotónicos, diuréticos, anticoagulantes, transfusiones de hemoderivados, etc.), sin un horario rígido prefijado, garantiza una mejor individualización del seguimiento y del tratamiento de cada paciente. Este dinamismo debe caracterizar siempre a las unidades que asisten a enfermos graves.

Ya se señaló la necesidad de implantar y revisar, de forma periódica, las normas, guías y manuales de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en la asistencia de los pacientes críticos, para adoptar criterios generales que hagan más eficiente la conducta médica; pero a la vez se alertó sobre la necesidad de individualizar el manejo de cada enfermo, sujeto y objeto de nuestras acciones.

LO QUE MÁS SE DESCUIDA

En el tratamiento del paciente crítico hay aspectos que tradicionalmente se descuidan más que otros. Se hará referencia a los que tienen solución:

- La inadecuada nutrición durante días es un problema. Por lo general no se cumplen los requerimientos calóricos ni proteicos; sin lugar a duda, esto se acentúa por el estrés y muchas veces por la enfermedad o situación de base (sepsis, posoperatorio, por ejemplo); a ello se unen las necesidades incrementadas de vitaminas y algunos minerales olvidados (como el magnesio y el fósforo), que pueden entorpecer la buena evolución del paciente y hacer fracasar el plan terapéutico más complejo. Afortunadamente, en nuestros días cada vez se comprende mejor la necesidad de garantizar una adecuada nutrición a este tipo de enfermos y sus efectos positivos.

- Entre los aspectos que se descuidan está la rehabilitación precoz de todo tipo (física, respiratoria, coronaria y psíquica). Comenzar desde el inicio con la rehabilitación del paciente grave, al mismo tiempo que se vigila o trata intensivamente, es pensar más allá de la situación por la que atraviesa hoy y garantizar una recuperación más rápida y funcional mañana.

Pasar por alto estos detalles puede costar caro. El enfermo puede recuperarse del cuadro clínico que motivó su ingreso, el cual ha sido tratado brillantemente, pero ha presentado úlceras de decúbito, secuelas motoras evitables o una bronconeumonía, que ponen de nuevo en peligro su vida o le dejan limitaciones innecesarias.

La frecuencia con la que los pacientes graves desarrollan el conocido síndrome de inmovilización pudiera ser un indicador para medir la calidad de la asistencia que se presta en una sala o en un hospital, en particular la atención de enfermería.

Claro está, determinadas situaciones requieren un reposo absoluto inicial, pero cada vez más la movilización precoz muestra los beneficios de su práctica.

FACTORES PSICOLÓGICOS

Se calcula que del 30 al 70 % de los pacientes graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos, sufren manifestaciones psiquiátricas, muchas afortunadamente menores. Son los síntomas depresivos y los ansiosos los más frecuentes.

Los enfermos en estado crítico que se mantienen conscientes y lúcidos captan pronto su nueva situación, que por lo general se ha presentado de forma súbita.

La adopción de medidas, comunes para nosotros, pero excepcionales para los pacientes, contribuye también a la aparición de factores psicológicos en ellos; por ejemplo, habitualmente se les priva de la luz del día, se les obliga a orinar y a defecar en la cama, se bañan también en el lecho, se les coloca una serie de equipos que los impresionan, etc. Si durante su estadía en el hospital fallece uno o más de sus compañeros de sala, el enfermo grave ve confirmadas sus sospechas y se acrecientan sus preocupaciones.

El trato competente y amable por parte de los médicos, las enfermeras y el personal auxiliar, crea en el paciente grave un ambiente de seguridad emocional de gran valor. Además, no se debe despreciar el efecto favorable de los psicofármacos, en casos seleccionados.

Tampoco deben olvidarse los factores psicológicos que manifiestan los familiares del enfermo grave. En

ellos predominan el temor por la vida del paciente y el esfuerzo por mantenerse, tanto como sea posible, lo más cerca de él. La información periódica y oportuna, unida a la calidad de la atención que inspira confianza, son los dos pilares que garantizan la comprensión y el apoyo de los familiares, elementos tan necesarios en la asistencia de enfermos graves.

Por otra parte, la magnitud de las alteraciones psíquicas que se presentan en el personal médico y de enfermería es variable, además, con frecuencia pasan inadvertidas o son interpretadas erróneamente, o en el peor de los casos, minimizadas y hasta ignoradas.

Se han señalado los beneficios de un descanso adecuado, una plantilla cubierta y una evaluación psicológica periódica del personal, en la prevención de las alteraciones psicológicas de médicos y enfermeras.

Estas recomendaciones deben tenerse en cuenta para aplicarlas en la medida de nuestras posibilidades, y así cumplir con la divisa de no solo tener muy buenos médicos y enfermeros, sino que nos duren mucho tiempo.

TENSIÓN DEL PRONÓSTICO

El pronóstico, siempre difícil, lo es más en el enfermo grave. Las preguntas que más formulan los familiares, y a veces el propio paciente: se curará, cuánto le queda de vida, le avisamos al resto de la familia que vive lejos, muchas veces quedan sin una respuesta clara.

Para algunos, lo más práctico es un pronóstico reservado o sombrío. Pero no hay que convertirse en alarmistas sistemáticos, pues esto de alguna forma trasciende y afecta el prestigio profesional de la institución.

En el auxilio del médico se introducen cada vez más índices o *scores* de pronóstico, que ayudan, aunque no sustituyen, al juicio clínico en ningún caso.

Debemos tratar de ser justos con los familiares, con el paciente y con nosotros mismos, y aceptar con valentía cuando nos equivocamos. Quizá, uno de los momentos más difíciles para el médico que atiende a enfermos graves, es tener que informar a la familia la muerte inesperada de un paciente que en apariencia iba evolucionando bien.

GRUPOS ESPECIALES

Hay algunos grupos de pacientes graves que tienen características especiales, los cuales requieren también un tratamiento especial:

– Las especificidades de la clínica de la embarazada grave hay que conocerlas bien. Se debe tener pre-

sente que en esta etapa la mujer no se comporta igual que cuando no está embarazada. También muchas veces hay que tratar a dos pacientes al mismo tiempo -madre e hijo- con características y objetivos diferentes.

– El anciano grave constituye otro grupo con caracteres específicos. Muchas veces no parece estar grave, por diferentes motivos, entre ellos por referir síntomas abigarrados, con una clínica atípica. Además, en ellos la presencia frecuente de una o varias enfermedades crónicas, unidas a las manifestaciones propias del envejecimiento, enmascaran más aún el cuadro clínico. Por otra parte, tienen una pobre tolerancia frente a las agresiones, así como a procedimientos terapéuticos de envergadura (operaciones, rehidratación rápida, etc.).

– El trabajador de la salud grave o su familiar se complican con gran frecuencia. En estos casos, como resultado de relaciones afectivas de trabajo, se someten a procedimientos diagnósticos y terapéuticos no habituales. Se ingresan en salas no adecuadas, se omiten procedimientos rutinarios en los pacientes graves, se ensayan con ellos nuevas técnicas o medicamentos, o por el contrario se minimizan sus quejas y se disminuye su vigilancia. En fin, se les brinda una atención diferente al resto de los casos.

– El paciente conocido como muy importante (o VIP, en inglés), por diversas razones también pone en tensión al equipo que tiene que atenderlo, debido a las altas expectativas que se generan con el resultado de su asistencia y las constantes indagaciones que directivos ajenos a los cuidados intensivos hacen sobre la utilización de novedosos y potentes métodos de diagnóstico y tratamiento, que a la vez son casi siempre más riesgosos por los efectos secundarios impredecibles.

BIBLIOTECA DE URGENCIAS

Por todos es conocida la creciente acumulación de información científicotécnica en el área de las ciencias médicas. Durante la atención al paciente grave se debe tener siempre a mano los últimos conocimientos en medicina de urgencia.

Se puede acceder a información rápida, sobre todo en horarios nocturnos, fines de semana y días feriados, por medio de:

– La ubicación de manuales o textos de medicina intensiva y de urgencia en las unidades de atención a pacientes graves.

- Las libretas o agendas, con notas o resúmenes, que contengan datos útiles y que se pueden olvidar.
- La información sistematizada y automatizada, a partir de computadoras que existan en las propias unidades de trabajo.
- En casos seleccionados, las llamadas por teléfono a especialistas (asesores), o simplemente a compañeros de trabajo, las cuales han sido de gran utilidad.

ASPECTOS ÉTICOS

Quizá el campo de la medicina que ha generado los mayores retos éticos de nuestros tiempos es el relacionado con la atención médica de los enfermos graves.

Entre los temas que se han introducido durante los últimos años en los debates sobre la asistencia de este tipo de pacientes, se incluyen: la muerte encefálica, la donación de órganos, la transplantología, la eutanasia, las órdenes de no resucitar, la muerte con dignidad, el consentimiento informado, la autonomía e integridad de los pacientes, la racionalización de los recursos, entre otros.

Varios casos connotados en la literatura médica internacional -un grupo de ellos con repercusión legal y pública importante- han motivado serias reflexiones, desde diferentes concepciones, con el propósito de dar respuestas a estas nuevas interrogantes, que dependerán de la escala de valores morales de los seres humanos, en este caso del paciente, de sus familiares y del personal que los atiende.

Se ha puesto de moda la denominación de bioética para abarcar los aspectos relacionados con la ética de la vida y de la muerte, aunque para otros están perfectamente enmarcados dentro de la ética médica en el más amplio sentido.

La profundización de los aspectos éticos en un colectivo que atiende a pacientes graves es esencial, especialmente su cumplimiento en la práctica. Descuidar estos aspectos sería trabajar de forma mecánica, y no respetar al sujeto y objeto de nuestra labor: el hombre.

PROYECCIÓN EN LA COMUNIDAD

El enfoque del personal que atiende a enfermos graves se enriquece mucho cuando comprende bien qué papel desempeña su trabajo en la asistencia a la comunidad.

Es necesario aproximarse a la verdadera morbilidad de las urgencias, hacer los análisis correspondientes, además, retroalimentar los programas de promoción y promoción de salud, así como de atención médica, que

enfrentan los problemas de salud que más afectan a la población.

Hay muchas formas de comunicarse con la comunidad; una manera correcta de hacerlo es mediante la atención primaria. Estos lazos hay que fortalecerlos y estrecharlos.

LA MEDICINA DE HOY Y DE SIEMPRE

El médico de hoy, a pesar de tener a su disposición los conocimientos acumulados durante más de 30 siglos, se enfrenta cada vez más a una montaña de incógnitas tan formidables como nunca se pudo imaginar.

El hombre moderno anhela nuevos horizontes para su futuro y el de todos, en especial en países como el nuestro. Sus conocimientos alientan y estimulan su confianza, mientras no caiga víctima de la enfermedad y el dolor. Entonces, reacciona como antes y busca en quien confiar, en alguien que contribuya a restaurar su salud y su ánimo.

El futuro traerá grandes cambios en la práctica de la medicina y en la atención de enfermos graves. Pero, a pesar de los avances técnicos, de los complejos equipos médicos y los nuevos descubrimientos, cuando el hombre del mañana despierte de noche por el llanto y la fiebre de su hijo, la respiración ruidosa de su padre o su madre, o cuando él mismo presente un fuerte dolor en el pecho, su primer pensamiento será: acudamos al médico. Y preso del temor a lo desconocido y de su instinto de conservación, pronunciará nuevamente el mismo reclamo que ha venido repitiendo a lo largo de los siglos: doctor, estoy enfermo. ¿Qué puede hacer por mí?

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso O. El clínico y el control de la tecnología instrumental en la actuación científica y humana. *Bol Ateneo Juan César García* 1996; 4:87-92.
- Badia X. The spanish version of EuroQol: a description and its application. *European quality of life scale. Med Clin (Barc)* 1999; 112 suppl.: 79-85.
- Behnam M, Kinter C, Sobrabi AK. Factor predicting mortality in ICU patients with acute renal failure. *Critical Care Internat* 1996;6:8-9.
- Bernat Adell MD. How well do patient's relatives evaluate and understand information provided by the intensive care unit. *Enferm Intensiva* 2000;11(1):3-9.
- Calvette Vazquez R. Patient's sleep in intensive care unit and sleep modifying factors. *Enferm Intensiva* 2000;11(1):10-16.
- Chelluri L. Intensive care of the cortically III elderly. *Critical Care Internat* 1994;4:8-9.
- Editorial. Hospitals focus on improving quality of end-of-life care. *Hosp Médica Internat* 1997; 15: 1-3.

- Espinosa A, Rocha JF, Orduñez PO, Diez E, Pino R, Rivero J, et al. Guías y procedimientos para el diagnóstico y la atención médica. Enfermedades crónicas no transmisibles. Rev Finlay 1994;91-168.
- Espinosa A, Rocha JF, Santos M, Sabina D, Nieto P. Coma hiperosmolar: veinte años después. Rev Acta Médica 1990; 4:83-94.
- Espinosa A. El enfermo grave I. Rev Finlay 1989; 3:5-16.
- _____. El enfermo grave II. Rev Finlay 1989; 3:6-15.
- _____. El síndrome de inmovilización. En: Espinosa A, Romero AJ. Temas de Gerontogeriatría. Cienfuegos: Finlay, 1990; 196-199.
- _____. La unicidad en la diversidad de la clínica. Factores en cuestión. Bol Ateneo Juan César García 1996; 4:93-103.
- Hernández HP, Morales R. Estructura y organización en unidades de cuidados intensivos. En Caballero A, Hernández HP. Terapia intensiva. T.1. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1988; 1-12.
- Hollenberg SM, Parrillo JE. Sepsis: the search for effective therapies. JAMA 1996;275:1799-1800.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D. The practice of medicine. En Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. Vol.I. New York: McGraw-Hill, 1994; 1-6.
- Jenicek M. Análisis de decisión y toma de decisiones en medicina. Más allá de la intuición, el coraje y el olfato. En: Epidemiología. La lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson, 1996;317-347.
- Knaus WA, Draper E, Wagner D. APACHE II. A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-829.
- Knaus WA, Nash DB. Predicting and evaluating patient outcomes. Ann Int Med 1988;109:521-522.
- Miro Bonet M. Assessment of the critical patient in admission An indication of quality of care. Enferm Intensiva 2000;11(2):51-58.
- Pardo A, Jiménez R, Fariñas H, Manresa R, González A. Indicador pronóstico de riesgo de muerte en una Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Acta Médica 1990; 4:121-139.
- Pingleton SK. Advances in respiratory critical care. JAMA 1995;273:1717-1718.
- Rivera-Fernández R. Quality of life before intensive care unit admission and its influence of resource utilization and mortality rate. Crit Care Med 2001;29(1):1701-1709.
- Rocha JF, Quintana ML, Vital ME. Pronóstico en el enfermo crítico: razonamiento clínico versus fórmulas matemáticas. Rev Finlay 1990; 4:61-67.
- Rocha JF, Santos M, Espinosa A. El anciano críticamente enfermo. En Espinosa A, Romero AJ. Temas de Gerontogeriatría. Cienfuegos: Finlay, 1990; 81-94.
- Rodríguez L. La práctica de la clínica actual y el legado humanitario hipocrático, dónde fallamos. Bol Ateneo Juan César García 1996; 4:104-112.
- Rojas F. La medicina social y la medicina individual: (complementariedad o divergencia). Bol Ateneo Juan César García 1996;4:60-71.
- Sánchez S, Cuspineda E, Díaz A, Castillo N. Sistema de vigilancia de la esfera psíquica. Rev Acta Médica 1990; 4:109-120.
- Tamayo S. Asistencia al paciente anciano terminal desde la perspectiva del Hospital: trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Gerontología y Geriatría. Tutor: A. Espinosa. Cienfuegos, 1998.

ORGANIZACIÓN, ESTRUCTURA Y DIRECCIÓN DE LA URGENCIA Y LOS CUIDADOS INTENSIVOS

A. SOSA ACOSTA

INICIOS Y PRIMERAS PUBLICACIONES DE LA MEDICINA INTENSIVA

La atención intensiva y permanente del médico al lado del paciente crítico tiene tantos años como la medicina misma; pero históricamente han ido cambiando la forma, las condiciones, la preparación y la dedicación parcial o total de los que se han dejado atraer por el mundo fascinante de la medicina de urgencia, los cuidados críticos e intensivos.

Las guerras han puesto de manifiesto que, cuando se acerca la atención médica al frente de batalla, controlando *in situ* la hemorragia, así como ventilando y efectuando una rápida y adecuada reposición de los líquidos perdidos, se logra mayor supervivencia, más pronta recuperación y mejor calidad de vida.

Poco a poco, estas medidas se han ido aplicando y perfeccionando en tiempo de paz, y hoy constituyen principios inviolables en la atención de las urgencias y el paciente crítico.

Así surgen, por citar un ejemplo, los ventiladores y los cuidados ventilatorios intensivos del paciente crítico, los cuales, desde su inicio, han constituido una revolución científica en busca de la mejoría constante. Por esta vía se llega a la concepción de unidades o salas de cuidados intensivos, centros con sistemas de unidades de críticos y, aun más integrales, sistemas de emergencia con unidades de críticos o intensivas.

En 1865, Claude Bernard describió el medio interno; en 1866, Grehant y Quinquaud aplicaron el principio de la ecuación de Fick en animales. Sesenta años después Cannon emitió el concepto de la

homeostasis y demostró que la reserva alcalina disminuye más a mayor hipotensión, por lo que fue considerado por muchos como el padre de la terapia intensiva; mientras Aub descubrió que el metabolismo basal tiene mayor descenso en los *shocks* más severos, lo cual se expresa en la actualidad como déficit del consumo de oxígeno.

En 1929, Forsman hizo el primer cateterismo cardiaco; en 1930, Baumann realizó una medición del gasto cardiaco mediante punción cardiaca directa y Klein lo logró mediante cateterismo. Por otra parte, en 1940, Cournand y Dickinson, con un catéter en la aurícula derecha, hallaron la diferencia arteriovenosa de oxígeno y, por el método de Fick, calcularon el gasto cardiaco.

En 1956, Forsman, Cournand y Dickinson recibieron el premio Nóbel por estos estudios. Desde 1950 Wiggers definió el *shock* irreversible por grandes hemorragias y pensó que existían más factores además del simple agotamiento de catecolaminas ya descrito por Cannon.

Drinker comenzó a trabajar, en la década del 50, con el respirador corporal de presión negativa (pulmón de acero). Durante esta década, con el uso y control de estos respiradores y la profesionalización de médicos y enfermeros, se promovieron las primeras unidades de terapia intensiva del mundo en los países escandinavos.

Los anestesiólogos son los primeros intensivistas. Peter Safar fundó en Baltimore, en 1958, la primera unidad de terapia intensiva de América. Con la aparición y el desarrollo del desfibrilador y la doctrina de la reanimación, surgió otra necesidad para concentrar recursos y fuerzas especializadas en unidades de terapia intensiva.

En 1969 se organiza la primera asociación de enfermeros cardiovasculares y, en 1971, la de enfermeros intensivistas, las que publican al año siguiente la *Revista de Cuidados Críticos en Corazón y Pulmón*.

A partir de 1973 se exige, por primera vez, la certificación de enfermeros para trabajar en unidades de cuidados intensivos. Desde entonces, por la vía de los cursos especiales y/o exámenes con certificación, las sociedades de los diferentes países han definido la preparación y las exigencias.

En Cuba se desarrolla, desde 1980, un curso de posgrado de enfermería de cuidados intensivos, con un año de duración; este certificado les permite trabajar en las diferentes unidades de la emergencia y las terapias hospitalarias: intensivas polivalentes, monovalentes, intermedias y en las salas de recuperación.

El surgimiento de la Sociedad de Cuidados en Medicina Crítica, en 1970, fundada por Shoemaker, viabilizó el desarrollo de estas unidades, especialmente después que él publica la creación de la sociedad, organizada por anesthesiólogos, intensivistas, pediatras y cirujanos. Los fundadores insistían en el carácter multidisciplinario de la medicina intensiva y esta década es considerada como la del desarrollo de los cuidados intensivos.

La revisión sobre cuidados intensivos, dirigida por la sociedad presidida por Shoemaker, con una periodicidad anual, se publica a partir de 1980; fortalece los criterios organizativos y los cuidados del paciente crítico en un proceso de desarrollo con cambios progresivos que buscan una mejoría constante. Con este desarrollo, la sociedad con Shoemaker publica, en 1984, el primer libro de cuidados críticos.

PRIMERAS UNIDADES Y DESARROLLO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTENSIVA

En Cuba, la medicina intensiva se inicia con una modesta unidad pediátrica de cinco camas en el Hospital "William Soler", a cargo del doctor Enrique Guzmán, en 1967. Son de destacar después la unidad de Matanzas, a cargo del profesor Manuel Lima; la del "Calixto García", liderada por el profesor Sergio Rabell; la del Instituto de Cardiología, por el profesor Humberto Sainz; la de Santiago de Cuba, por el profesor Héctor Hernández y la de Villa Clara, por el profesor Armando Caballero.

En Europa, el desarrollo de la medicina intensiva se alcanzó a partir de los anesthesiólogos; la formación de estos llevaba implícita dicha preparación.

En Estados Unidos se desarrolló, en la década del 80, una subespecialidad de cuidados críticos mediante una certificación de posgrado en cuatro especialidades médicas: anestesia, medicina interna, pediatría y cirugía. En Cuba, a partir de 1986, se instauró un Diplomado de Cuidados Intensivos Adultos y un Diplomado de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En el Congreso Mundial de Medicina Crítica de 1993, en Madrid, los países desarrollados de América y Europa ya tenían la especialidad de medicina intensiva con un programa de cuatro a cinco años a partir de un médico general.

La medicina intensiva como especialidad ya es un hecho real en la mayoría de los países de América Latina. En Cuba comenzó a modo de residencia oficial a partir de noviembre de 1999, cuando se constituyó como una especialidad, aunque de oficio actúan como tal, los médicos que terminan los diplomados en Medicina Intensiva de Adulto y en Medicina Intensiva Pediátrica, que tienen un año de duración.

En nuestro país existen 54 unidades de terapia intensiva de adulto, 52 de intermedia de adulto, 34 de intensiva pediátrica, 40 de intensiva neonatal y 61 unidades de cuidados intensivos emergentes en hospitales de adultos; además, 118 áreas de cuidados intensivos municipales.

La necesidad de médicos especializados y dedicados a los cuidados intensivos fue demostrada por Brown y Sullivan al observar una disminución del 52% de la mortalidad en las unidades que cumplían estas características.

PROBLEMAS DE EFICACIA Y EFICIENCIA DE LA MEDICINA INTENSIVA

En sus inicios, la medicina intensiva estaba dirigida al corazón y los pulmones, pero al intentar resolver estos problemas aparecían otros. Entre ellos están: la sepsis nosocomial, la traslocación bacteriana, la disfunción de órganos, los mediadores, los trastornos inmunológicos, la necesidad de estudiar y monitorear la oxigenación, el problema de la deuda de oxígeno y la posibilidad de resolverla en toda su magnitud y con el tiempo promedio admisible para garantizar la supervivencia. También están el momento de la irreversibilidad del *shock* o del fallo de órganos; los requerimientos y las vías para la nutrición en medicina crítica; la letalidad de las endotoxinas; la autoagresividad del propio organismo a partir de mediadores generados dentro de sus mecanismos de defensa a las bacterias, al traumatismo, a la hipovolemia, a la hipoxia, en resumen: a la agresión.

Por todo esto, la inmunología y los estudios bioquímicos moleculares han penetrado la medicina intensiva. La resultante de la gravedad inmunológica depende de la agresión y de la respuesta; pero es la agresión, por su magnitud y permanencia en tiempo, la que ha ido determinando los principios organizativos y de atención en medicina intensiva. Las soluciones para mediar la respuesta son métodos terapéuticos muy costosos, con resultados aún no consolidados.

Los resultados terapéuticos frente a la magnitud de la agresión y el tiempo de permanencia de esta, no los alcanzaron en su totalidad las salas de cuidados intensivos creadas en los 70, porque muchos pacientes no llegaban y otros, aunque mejoraban en las terapias, morían finalmente por disfunción múltiple de órganos.

En la década del 80, gracias al desarrollo paralelo de los sistemas de urgencia, hubo mejor supervivencia y se establecieron los períodos de cada enfermo grave para llegar al quirófano y a la terapia intensiva, y lograr así un mejor resultado, surgieron también los protocolos de emergencia con el fin de mejorar y estabilizar al paciente. Estos protocolos son, en esencia, las primeras acciones intensivas. Si no se concibe la actuación intensiva precoz, se demora la solución de la deuda de oxígeno y habría un incremento de mediadores.

En materia de eficiencia no se puede dejar de mencionar los controles de calidad y los indicadores para evaluar la eficacia y la eficiencia. Estos aspectos serán tratados posteriormente.

La organización estructural funcional, el protocolo terapéutico, la disciplina en el sistema de trabajo, el flujo epidemiológico de medios, pacientes y personas, entre otros aspectos, tienen estrecha relación con la eficacia y la eficiencia en las unidades intensivas, así como en los sistemas de urgencias y terapias.

Bryan-Brown en su conferencia "Los retos de la medicina intensiva para el próximo milenio", en el Sexto Congreso Iberoamericano de Terapia Intensiva y Medicina Crítica, planteó la necesidad de generalizar las pautas de atención médica antes de llegar a ingresar en una UCI, para un mejor resultado en estas.

SISTEMA DE URGENCIA: UNA NECESIDAD PARA UN SISTEMA DE MEDICINA INTENSIVA MÁS EFICIENTE

Según Stephen Ayres: "La terapia intensiva es un sistema asistencial que comienza con el transporte a un hospital apropiado, proporciona asistencia urgente

en el camino al hospital o en una sala de guardia y luego pone en marcha un enfoque organizado para un tratamiento integral en una unidad con un cuidado especial."

La medicina de emergencia antes del hospital o en el hospital lleva implícita las primeras medidas de la medicina intensiva y nunca todos los cuidados intensivos.

La Sociedad de Medicina Crítica recientemente editó, por Zimmerman, Dellinger y colaboradores, la segunda publicación del Manual FCCS (*Fundamental Critical Care Support*) con los principios del soporte vital para los pacientes antes de la unidad intensiva; en otras palabras, se plantea iniciar la atención intensiva antes de llegar a la unidad, porque es ganarle tiempo a la deuda de oxígeno, lo cual es un motivo menos para liberar mediadores.

Esperar llegar a la unidad de cuidados intensivos para tomar las primeras medidas intensivas sería empeorar y prolongar el tiempo de agresión, que es ampliar la capacidad de respuesta autoagresiva del propio organismo, y disminuir la supervivencia y calidad de vida con estadías prolongadas, mayor gasto de antibióticos, nutrientes y aminos, en resumen: menos eficiencia y también menos eficacia. Un servicio de cuidados intensivos puede tener eficacia por sus resultados, utilizando gran profesionalidad y recursos, recibiendo a pacientes sin el adecuado soporte previo; pero de esta forma sería un servicio no eficiente.

Otros modelos de cursos existen en diferentes lugares para este objetivo. El Consejo de Resucitación Europea define los lineamientos para toda la Unión y cada país adecua sus cursos; lo mismo sucede en Australia y Canadá. En Estados Unidos existe un modelo cardiológico: *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS), dos traumáticos (uno prehospitalario y otro hospitalario) y un curso pediátrico neonatal: *Advanced Pediatric Life Support* (APLS). Los modelos de cursos europeos son de perfil amplio para la emergencia y lo incluyen todo, aunque hay un modelo especial pediátrico-neonatal.

En el sistema cubano existen cinco modelos de cursos de sostén vital: el primero es para socorristas; un modelo médico-traumático para la medicina prehospitalaria; un modelo médico avanzado para el perfil clínico hospitalario, que incluye la información mínima de traumatismo; un modelo de traumatismo avanzado para el perfil quirúrgico hospitalario, que comprende la información mínima médica; y un modelo pediátrico-neonatal con un balance médico traumático. De esta forma, se cuenta con un modelo de curso para la enseñanza del soporte vital en cada perfil de egresado.

Un sistema docente que enseñe en cursos pragmáticos las conductas y habilidades para el soporte vital, como fase previa al hospital, al quirófano y a las salas de cuidados intensivos, es el único método que puede sostener un sistema asistencial de urgencia. Los médicos que actúan en la urgencia ejecutarán lo que previamente se les enseñe; si esto falla, el sistema asistencial sería anárquico y no se lograría siempre la conducta correcta.

La optimización en las unidades de terapia intensiva tiene que combinar también aspectos internos como la capacitación profesional, la definición o protocolización de conductas, el equipamiento tecnológico, la distribución espacial de la unidad y la organización en sistema; esta última desempeña un papel decisivo en la utilización de los recursos.

Insistimos en que esta organización en sistema es más eficiente mientras mejor estructurado esté el proceso asistencial global previo al hospital, desde la pequeña unidad, el sistema de emergencia móvil y el hospitalario de urgencia hasta la unidad definitiva del crítico (la terapia intensiva). Esta forma integral, como cadena de la vida, es la fórmula más eficiente para el sistema de urgencias y crítico de un territorio.

Los años 90 han generado los sistemas integrados de urgencia y crítico, según los españoles; o de urgencia y reanimación, según los franceses; o los sistemas norteamericanos de emergencia dirigidos desde un centro de *shock* y/o traumatismo y/o de emergencias. Estos son un pequeño complejo hospitalario con unidad de urgencia, quirófanos, unidades de terapia intensiva y un mínimo de salas para una estadía mínima necesaria hasta trasladar después a los pacientes a centros de convalecencia.

Los días 13 y 14 de noviembre de 1989, la Fundación de Cuidados Críticos de Estados Unidos auspició un *forum* sobre Cuidados Críticos de los 90; en los acuerdos destacó la necesidad de actuar en sistema, por ejemplo: la rápida y adecuada atención de emergencia prehospitalaria y hospitalaria; el rápido acceso a los cuidados intensivos y su forma; la colaboración y coordinación de médicos y enfermeros; la correcta utilización del personal de enfermería; el sistema en la gestión de recursos; la utilización de la informática; el equilibrio entre el sistema funcional, los recursos y las necesidades de los pacientes; así como las pautas en el sistema asistencial y en la preparación de médicos y enfermeros sobre la base de estas pautas.

El Sistema Integrado de Urgencia Médica en Cuba es un modelo en implementación y perfeccionamiento

como una cadena de la vida para atender enfermos graves. Está conformado por varios subsistemas, integrados dentro del Sistema Nacional de Salud.

El primer subsistema, con una cobertura municipal, lo forman el Policlínico Principal de Urgencia y su red de pequeños servicios de urgencia. En esta unidad principal, ubicada en un policlínico u hospital local o unidad independiente, estará el Centro Coordinador o Regulador de la Urgencia y las ambulancias municipales. La cuantía de estos pequeños servicios ha facilitado cambiar la demanda de urgencia hacia ellos; en 1998 llegó a atender el 52 % de todas las urgencias, cifra que antes del programa alcanzaba solo el 20 %; pero es necesario lograr que tenga impacto en la mortalidad con la aplicación de las primeras medidas intensivas y a su vez active la emergencia.

El segundo subsistema tiene cobertura provincial y lo forma el Centro Coordinador de Emergencias y las ambulancias intensivas. Este centro controla las camas de los pacientes graves, regula el flujo de estos y coordina con los factores extrasalud la atención médica de emergencia en accidentes y desastres.

El tercer subsistema es el de la emergencia hospitalaria y sus unidades de terapia intensiva e intermedia como destino final de los pacientes graves.

Los resultados integrales del sistema deben evaluar el rescate de pacientes en la comunidad y la cuantía de supervivientes que regresan a esta. El sistema docente ya nombrado y un programa, *Clubs* de Socorristas, facilitan una adecuada y rápida atención por parte de los médicos, estomatólogos, enfermeros, paramédicos y socorristas, quienes activarán el sistema municipal de urgencia o el provincial de emergencia según la situación de los pacientes.

SISTEMA DE MEDICINA INTENSIVA EN EL HOSPITAL

La medicina intensiva no puede ser exclusiva de la unidad de cuidados intensivos; pero es en esta unidad donde se concentran las fuerzas y los recursos para cumplir con el rigor y la complejidad del tratamiento intensivo continuado y todos los cuidados del paciente crítico. No todos los pacientes requieren tratamiento intensivo, muchos solo necesitan vigilancia intensiva, mientras otros enfermos demandan tratamiento y cuidados intermedios. Por tanto, el sistema de unidades de terapia o de críticos debe estar regulado por los pacientes, la complejidad de los cuidados, los requerimientos

de equipamiento y por las necesidades de médicos y enfermeras para satisfacer la demanda.

Dividir las unidades por perfiles monovalentes sería un sistema muy costoso, porque en todas las unidades habría que tener recursos materiales y humanos para garantizar este tratamiento intensivo. Por otra parte, cada problema patológico genera complicaciones multisistémicas, por lo que hace falta una visión integral, multidisciplinaria en la que participen los especialistas del perfil ayudando a los intensivistas polivalentes.

Es más adecuado una unidad de tratamiento intensivo polivalente, donde se concentre el mayor rigor en recursos y habilidades del personal y, además, según las características del hospital por su nivel de demanda, tener una o más unidades en un segundo escalón, por ejemplo: cuidados intermedios, vigilancia intensiva coronaria o cuidados intermedios para un perfil determinado: coronario, traumatismo, cerebrovascular, quirúrgico o clínico general, etc.

Estos modelos de unidades pudieran trabajar con menos médicos intensivistas y completarse con algún especialista del perfil; sería una solución de tránsito cuando no se cuente con el número suficiente de intensivistas y de recursos.

Un hospital debe tener no menos del 10 % y hasta el 25 % de sus camas dedicadas al enfermo grave organizadas por unidades, según la demanda en cada institución. La complejidad del hospital y los criterios de uso de la cama en salas convencionales determinarán dicho porcentaje, por ejemplo: si el hospital logra disminuir sus camas por una mayor utilización de ingreso domiciliario y de una adecuada consulta externa, proporcionalmente el porcentaje de camas de pacientes graves se eleva.

Puede decirse que existen suficientes camas para pacientes graves cuando desde una ambulancia intensiva el enfermo pueda ir directo a la terapia, salvo que requiera evaluación en la emergencia hospitalaria, como en el caso del traumatizado, o que solo permanezca en la urgencia hospitalaria el tiempo necesario para su estabilización (30 min). Por supuesto, hay que evaluar también los indicadores de aprovechamiento de las camas y los criterios de uso o de ingreso. Puede que un hospital necesite más camas, porque tenga gran recepción de emergencias, quemados, amplio plan de diálisis, cirugía cardiovascular, trasplantes, etc. Solo un amplio programa de cirugía cardiovascular o de trasplante pueden justificar en un hospital más de una unidad de tratamiento intensivo por la cuantía de equipamiento y fuerzas especializadas. El flujo del paciente con es-

tos requerimientos debe ser lo que justifique y decida otras unidades independientes para tratamiento intensivo.

Cada unidad debe tener de 8 a 12 camas, como máximo 16 y como mínimo seis. La cifra más aceptada es de 12 camas y solo un centro de gran requerimiento de cuidados intensivos puede necesitar varias unidades de 12. Las unidades de cuidados intermedios deben oscilar entre 16 y 24 camas, una media de 20 es adecuada.

En grandes unidades de intermedia se pierde el sistema de trabajo de una unidad de terapia y prácticamente se convierte en una sala convencional mejorada. Cuando hay salas que ya son grandes, debe organizarse una subdivisión interna en dos grupos básicos funcionales para cumplir con los principios de estos servicios. Como las unidades intermedias llevan menos recursos y hay más demanda, es factible la organización por algún perfil; esta debe ajustarse a la demanda, estructura y posibilidades de cada hospital, pero nunca se deben organizar en unidades pequeñas, que no permitan la estructuración de un sistema de terapia en cada unidad con atención continuada de médicos y enfermeros, teniendo o no monitorización cada enfermo.

En Cuba hay una experiencia positiva en este tipo de sala para satisfacer toda la demanda de atención de enfermos graves, solo que, en ocasiones, el formato en algunos centros se desplaza a una sala convencional mejorada.

El tener una unidad de vigilancia coronaria puede ser una fórmula económica para resolver el Programa de Infarto y Cardiopatía Isquémica del hospital, ya sea como unidad independiente, si el flujo de pacientes lo justifica, o solo un área especial dentro de cuidados intensivos e intermedios sin autonomía funcional, pero con atención diferenciada que permita, además, incorporar a los cardiólogos. El paciente cardiópata requiere un ambiente y un escenario adecuados a su estado emocional. Al lado de un politraumatizado o de un paciente ventilado o un comatoso, por regla general no evolucionan bien y tienen más complicaciones y posibilidades de muerte.

Hay hospitales que por su poca magnitud requieren una sola unidad de terapia que realice acciones intensivas o intermedias y que, según los recursos materiales y humanos, se limiten en el ejercicio del tratamiento intensivo definitivo, para lo cual necesitarían una unidad de cuidados intensivos de referencia en otro hospital. En hospitales muy pequeños es funcional que esta unidad se encuentre al lado del servicio de urgencia,

para que apoye a la llamada cuando arriban pacientes con emergencias y poder incrementar el contenido de trabajo del personal de una unidad de pocas camas. De esta forma, un pequeño hospital puede encontrar una solución económica para una atención de excelencia.

Las recomendaciones del *Canadian Department of National Health and welfare* para calcular las necesidades de camas del paciente grave y, de forma similar, el tipo de cama que requiere en un hospital es el siguiente: evaluar la media del total de camas para el paciente grave o del tipo de cama que se está necesitando. Esta cifra sería el 80 %; por tanto, el 100 % sería el número de camas que se necesitan. Así es más real el cálculo, que depender de un porcentaje de las camas hospitalarias, cuyo universo depende de la cultura o criterios de ingreso hospitalario en cada lugar.

En la sala de urgencia debe existir atención intensiva a las emergencias o primeras prioridades de urgencia cuando llegan al hospital. Son estos conceptos los que preconiza el curso FCCS de Fundamentos o principios del soporte para los primeros cuidados críticos, de la Sociedad de Medicina Crítica e Intensiva de Estados Unidos.

En Cuba existe una experiencia positiva con pequeñas unidades de tres a seis camas intensivas, al nivel de la sala de urgencia, la cual tiene adjunta una Unidad de Reanimación. Esta puede incluir el traumatismo o tener una sección de resucitación traumática independientemente; esto se decide según la demanda o flujo de emergencia traumática.

Estas unidades se han llamado de cuidados intensivos emergentes; en cada turno de trabajo cuentan con un médico intensivista o, en su defecto, un emergencista que maneje adecuadamente las principales acciones para el soporte intensivo que requiera el paciente a su llegada; además, tienen personal de enfermería entrenado en la unidad. La estadía en esta debe ser la mínima necesaria para la recepción, estabilización y traslado a la unidad de terapia correspondiente o al quirófano (ideal, 30 min).

SISTEMA DE TRABAJO EN LA UNIDAD DE TERAPIA

La entrega de guardia es la presentación matutina de la evolución y las decisiones terapéuticas en cada uno de los pacientes durante la guardia; en ella se analiza colectivamente si el motivo de los cambios fue adecuado. Por principio, los médicos deben conocer y se-

guir a todos los pacientes; pero es correcto que los pacientes tengan, además, su médico.

Para que las conductas terapéuticas no se modifiquen de manera innecesaria y sean similares, los servicios deben hacer sus protocolos asistenciales y de investigación para que sean ejecutados por todos, como sistema, con la atención médica habitual. Con posterioridad, al evaluar las investigaciones por los resultados, se definirán como protocolos asistenciales con las adecuaciones correspondientes. Es imprescindible que las conductas sean similares ante un mismo problema, independientemente del miembro del equipo médico.

La definición de los protocolos de investigación y los asistenciales se decidirá en el colectivo médico del servicio a partir de la presentación por parte de uno o más miembros del grupo. Es necesario que cada médico haga suya todas las pautas terapéuticas y el sistema de trabajo de la unidad.

Similar procedimiento se realizará por enfermería, por ejemplo: la entrega del turno matinal de esta dependencia, presidido por la jefa de la sala, es la llave que permite balancear los errores de sistema: de las secciones o departamentos que brindan servicio a la unidad (farmacia, alimentos, mantenimiento, etc.), de la mecánica interna de la unidad, así como de la disponibilidad de medios, medicamentos y equipos listos en esta. Posteriormente, la enfermera jefa de la sala estará lista para la entrega de la guardia médica. Los turnos de enfermería pueden ser desde 6 hasta 12 horas (nunca más), pero el cambio de turno matinal, una hora antes de la entrega de la guardia médica, es el que comienza a desencadenar la ejecución y control del sistema de trabajo de la unidad.

La entrega de la guardia médica no solo debe ser el balance de cada paciente, sino el balance del sistema de la sala a partir del equipo médico de guardia y la preparación previa que tuvo la enfermera jefa; además, se evaluará el estado emocional y la comprensión de los familiares de los pacientes, según los criterios del equipo médico, el de enfermería y el de la psicóloga del equipo. Esta debe iniciar su actividad a partir de un conversatorio con los familiares, antes de la entrega de la guardia, lo cual le permitirá prepararse para la proyección con cada paciente y familia en el colectivo médico.

Después de la entrega de la guardia, el jefe de la unidad o su sustituto definirá o puntualizará las tareas asistenciales, docentes y de gestión del día.

No se debe concluir la entrega sin una revisión científica. Esta revisión tiene varias características: no ma-

yor de 15 a 30 min; operativa, para definir pautas en el servicio, y sistemática; la información debe quedarse archivada en el servicio para su estudio constante y revisión; debe existir un libro registro para que los residentes y estudiantes busquen información; deben ser cuatro por semana para una revisión operativa extra según necesidades; deben participar todos los médicos hasta los que rotan; entre las revisiones se incluirá una síntesis informativa de los trabajos más importantes de las últimas revistas, para ello los médicos del servicio deben tener responsabilidades con revistas y contar con días marcados para esa información (por ejemplo: segundo y cuarto martes). El servicio contará con un médico y un responsable de estas revisiones.

Las enfermeras, en su trabajo matinal, deben tener también una revisión diaria, ya sea de un procedimiento de habilidades o sobre el proceso de atención de enfermería y sus diagnósticos. Es la sistemática que marcará la pauta de trabajo de la unidad en sistema.

El jefe de la unidad debe desglosar responsabilidades entre los miembros del equipo para el correcto funcionamiento, por ejemplo: control de calidad, *score*, indicadores de dirección, control de infecciones y política de antibióticos, ventilación y cuidados de ventiladores, monitorización y cuidados de monitores, informática del servicio, protocolización e investigaciones, docencia y revisiones científicas, etc.

La enfermera jefa de sala necesita también una distribución funcional del trabajo. Una gran unidad requiere una enfermera al cuidado de los ventiladores, su esterilización, recambios de tubuladuras, cuidados de otros equipos, etc. Es imprescindible tener una auxiliar para ejecutar la desinfección; ella debe saber qué tipo de soluciones y a qué concentración hay que pasar diariamente por cada lugar, cómo enseñar a limpiar en terapia a las auxiliares de limpieza, etc. El hecho de tener personal especial de enfermería para la docencia puede cuestionarse; el propio sistema de dirección del turno de enfermería debe garantizar, a su vez, la docente del turno en la misma persona, de lo contrario no es la líder del proceso asistencial.

La discusión colectiva de casos al final de la mañana es la conclusión que define el plan terapéutico de cada paciente; esta discusión asegurará el cumplimiento de las pautas y protocolos de la unidad; debe hacerse con proyección para la educación de los especialistas, los residentes y el personal en rotación.

Es importante la participación de la enfermera jefa para viabilizar el cumplimiento y que el equipo médico

entrante también esté presente para una mejor interpretación de los objetivos terapéuticos. Cuando esto no sucede, es necesario una entrega de guardia especial en la tarde, que siempre limita la información, contra toda la riqueza que se obtiene en la discusión de casos.

La evolución médica en terapia debe ser amplia en el horario matinal por parte del médico de cabecera, la cual será presentada en la discusión colectiva de casos con la valoración y las proyecciones del médico actuante.

Este mismo médico debe comentar las conclusiones de la discusión de casos en la evolución y por la tarde, antes de marcharse, hará el cierre evolutivo y entregará definitivamente el paciente al equipo de guardia. A partir de ese momento, la responsabilidad es del equipo médico entrante.

Las tareas que se definan en la discusión de casos le corresponden al médico de cabecera para ser continuadas por el médico de guardia; pero nunca estas tareas deben ser de este último porque no alcanzaría para ejercerlas en todos los pacientes de la unidad o la dinámica se atrasaría. En resumen, todas las tareas que emanen de la discusión de casos no pueden quedar para la guardia.

Durante la noche, la guardia debe seguir la evolución del paciente, como mínimo, en una ocasión y hacer un comentario preentrega de guardia como cierre de su seguimiento. Cuando por inestabilidad de un paciente, el médico tenga que hacer varias intervenciones, escribirá en la evolución cuantas veces sea necesario o realizará una evolución que englobe el proceso de cambio dinámico de una o dos horas.

En las unidades que organizan un sistema de trabajo y de guardia por relevo, donde se pierde la discusión de casos, se distorsiona la mecánica del servicio y se incrementa la estadía, las complicaciones y la mortalidad.

Una importante ventaja en el sistema de trabajo de una unidad es evaluar y seguir la evolución de los pacientes por problemas, con la definición de sus conductas y a partir de priorizar un problema sobre otro, según la valoración que se realice; así se simplifica la evolución y tendrá resultados si todo el equipo domina el seguimiento por problemas patológicos.

Otro aspecto es el uso de *score* como sistema para evaluar la complejidad de los casos. Todos los pacientes con una misma afección no tienen idéntico grado de gravedad: un traumatismo craneoencefálico con un Glasgow de nueve no tiene la misma complejidad que uno de siete (los dos presentan igual comportamiento hemodinámico), a pesar de la poca diferencia entre ambos; lo que pasa

es que ocho es el rango de la severidad. Las letalidades deben ser evaluadas por problemas y según *score*, de lo contrario no es posible hacer comparaciones.

INDICADORES DE CONTROL Y EVALUACIÓN EN LA DIRECCIÓN DE LA UNIDAD

A partir del sistema *score*, en la unidad deben evaluarse los indicadores de mortalidad bruta, las letalidades por afecciones y los indicadores de aprovechamiento sobre la base de disponer siempre de una cama vacía para el paciente crítico que se vaya a recepcionar, así como tener definido el paciente para evacuar ante una necesidad, con cama disponible (separada) en el servicio correspondiente (terapia intermedia u otro si es una unidad intermedia).

Si la unidad recepciona a pacientes con *score* severos podrá medirse la efectividad por su corta estadía. No se debe evaluar de bien las cortas estadías en unidades que atienden a pacientes con *score* menos severos.

Los indicadores de flujo del servicio igualmente deben seguirse. El paciente que regresa a la unidad es un posible error del sistema. También en el sistema de un centro con varias unidades de terapia de diferente nivel, el flujo invertido de pacientes entre estas unidades es un signo de error de sistema.

La resucitación efectiva en pacientes reanimables debe ser un indicador de calidad.

El índice de disfunción de órganos en los pacientes atendidos puede ser una forma de evaluar la calidad de los cuidados intensivos prolongados y el sostén hemodinámico dirigido a la protección de órganos como sistema de la unidad. Este indicador tiene mayor rigor si se utiliza solo en politraumatizados y en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.

El tiempo de estadía con ventilación prolongada (mayor de 72 horas), la letalidad de estos pacientes ventilados y la neumonía vinculada al ventilador, son indicadores que deben medir la calidad de los cuidados intensivos en la unidad.

La mortalidad neta no debe constituir un objetivo en la medicina intensiva, salvo para evaluar que debe ser muy similar a la bruta. Si hay grandes diferencias, esto significa que la unidad no es lo suficientemente efectiva como sistema en los principios fundamentales del soporte en los cuidados críticos, los cuales casi siempre deben ser capaces de prolongar la muerte más allá de 48 horas.

Por último, los indicadores de satisfacción y de costos ayudarán a evaluar la eficiencia (eficacia a menos

costo) y la calidad total: satisfacción de pacientes, familiares y trabajadores.

Para todo ello es imprescindible el sistema de atención médica protocolizada, previamente evaluada sobre bases científicas en el colectivo del servicio con criterios de eficacia y eficiencia.

DIRECCIÓN POR OBJETIVOS

A partir de las investigaciones en el servicio y los indicadores para su dirección en cada etapa evaluativa (anual, semestral, trimestral, etc.), existirán objetivos concretos que se deben cumplir y medir; por supuesto, habrá además un plan de acción posible que haga realidad los objetivos propuestos. Por ejemplo: disminuir en determinado porcentaje el índice de disfunción de órganos podría ser un objetivo. Para ello la unidad tendrá que modificar la monitorización y el control de transporte y consumo de oxígeno, o iniciar o ampliar la tonometría gástrica u otro método (cardioimpedancia) que le permita un mayor rigor de control para decidir pautas terapéuticas y evitar la deuda de oxígeno.

PARTICIPACIÓN FAMILIAR, PARTE A LA FAMILIA Y ATENCIÓN AL TRABAJADOR

Somos partidarios de la experiencia cubana de tener al familiar al lado del paciente, solo como expresión sentimental de compañía y sin responsabilidades de actuación. En determinados momentos de actuación médica, el familiar debe ser retirado, como parte del sistema de atención médica, a un área definida de la unidad. El personal médico y de enfermería debe prepararse para esta compañía, así como para ofrecer constantemente a pacientes y familiares los gestos y comentarios de afecto que deben recibir.

Le corresponde al servicio decidir el caso excepcional que no debe tener acompañante. Cuando el servicio o unidad cuenta con una psicóloga puede ser de gran ayuda para todo este trabajo, el cual decide la satisfacción de pacientes, familiares y trabajadores.

Preferimos dar los partes al colectivo de cada familia en un local donde todos puedan sentarse y evacuar sus dudas. Hay unidades que dan el parte de cada paciente al colectivo de todos los familiares en un aula o salón; respetamos este criterio, pero en nuestra experiencia esto genera interpretación y comparaciones que se evitan cuando se da el parte sobre un paciente a toda la familia y amigos en un local adecuado.

Otros métodos de parte pueden ser: escritos, telefónicos, limitados a determinados familiares, etc., los cuales no son recomendables como sistema para lograr una correcta comunicación y satisfacción. La familia no puede quedar con interrogantes al final de cada parte, además, no deben hacerse menos de dos partes al día.

El trabajador de las unidades de cuidados intensivos es un factor decisivo, independientemente de la jerarquía que posea en la obtención de los resultados a que aspiramos y a los que ya hemos hecho referencia. No se debe olvidar que, además, es un cliente interno dentro de una unidad cerrada de otros servicios como la farmacia, los alimentos, la pantrista, el mantenimiento, etc. Hay que evaluar cómo se satisface de los que le brindan servicio para enfrentar con calidad la dura y hermosa tarea de asistir a enfermos críticos y sus familiares.

ESTRUCTURA GENERAL DE LA UNIDAD Y FUNCIONABILIDAD

Los cuidados intensivos no garantizan solamente monitorización y apoyo vital intensivo prolongado, implican también una filosofía de trabajo con un equipo multiprofesional y multidisciplinario, dirigido y coordinado por intensivistas durante las 24 horas, los 365 días del año en un área del hospital.

La interacción de especialistas y técnicos de los diferentes perfiles, su lugar en el contexto hospitalario, así como la ubicación y dimensión de las áreas, tanto del paciente como cada una de las necesarias dentro del contexto de la unidad, con los recursos para los pacientes, deben diseñarse con la suficiente viabilidad funcional para ellos y para quienes los atienden.

Si son importantes las áreas con los recursos y medios en función del paciente y su relación con la unidad paciente, son imprescindibles los recursos, métodos y disposición final de los residuos resultantes de la atención del enfermo crítico.

Todo debe tener una funcionabilidad en razón del paciente, buscando viabilidad, acceso, ahorro de tiempo y facilidades para los que prestan el servicio, y donde es imprescindible tener en cuenta el flujo del control de las infecciones cruzadas para poder decidir un diseño, así como los medios y métodos que serán utilizados en el funcionamiento de la unidad, los cuales pueden hacer variar las estructuras.

Si se usan jeringuillas desechables, no hay que tener dispositivo ni área para jeringuillas usadas. Si se usan

bolsas plásticas sellables para residuos, sábanas sucias, etc., no es problema sacarlas desde la unidad paciente hacia fuera. Si no es necesario recuperar el material gastable, no hace falta un bolso para este objetivo por unidad paciente; pero si es necesario y no hay bolsas, hay que tener un área donde se disponga el material gastable usado que debe ir al ciclo de recuperación. De ser así, la unidad de terapia debe contar con un área en la meseta de fregado y secado dentro de la unidad o un dispositivo para evacuarse a otro sitio con este objetivo.

Cuando una unidad cuenta con bolsas para cadáver, no es necesario plantearse una evacuación especial para este. Si hay batas desechables o suficientes batas limpias, puede autorizarse a dos familiares, de 5 a 10 min, una vez al día, para ver al paciente, independientemente del acompañante y no es necesario gastar espacios de pasillos para que los familiares vean a la persona. Cuando todas estas posibilidades no existan, es preferible tener un pasillo lateral para la visita de familiares, donde puedan observar a los pacientes por los cristales.

Resulta operativo que desde los baños existan buzoes para residuos de pasillos, por ejemplo: un buzón para sábanas y otro para frascos, etc., así se sustituye con estructura la falta de existencia permanente de bolsas sellables. Por dicho pasillo deben evacuarse los cadáveres, los medios para reesterilizar, etc.; por tanto debe concebirse la posición de estos locales de acuerdo con este principio, para que la estructura facilite una marcha hacia delante, sin entrecruzamiento o con el mínimo entrecruzamiento.

Cada unidad paciente debe contar con el equipamiento de esa unidad, eso facilita la desinfección territorial y concurrente integral por unidades paciente, así como crear unidades paciente de mayor rigor. Además, limita los equipos como agente trasmisor y el exceso de equipos en un local como reservorio; no obstante, siempre debe existir un cuarto para equipos de reserva y otros de uso múltiple, como ecocardiógrafo y todos los de diagnóstico que se usan al lado de la cama del paciente. El cuarto de equipo es un posible foco que requiere estudio y tratamiento constante.

Los jefes de medicina y de enfermería deben tener oficinas separadas en la unidad con una ubicación funcional para su dirección.

Las unidades deben contar con áreas de recepción, así como para las entrevistas y los partes familiares. No es funcional que el personal médico salga de la unidad. También la unidad deberá tener su pequeña sala de conferencia y/o para discusión colectiva de pacientes. Recepción, entrevistas y sala de conferencia pueden

estar relacionadas. También pueden relacionarse la sala de conferencia y la de discusión de casos.

Cada unidad de terapia debe contar con un laboratorio, el cual puede servir a un sistema de unidades de terapia si están agrupadas. La utilización de microtécnicas y equipos con rápida respuesta debe ser objetivo de primer orden. Es posible que el laboratorio no se encuentre en la unidad, porque la enfermera recoge las muestras y las envía al laboratorio por tubos neumáticos y los resultados se reciben por una red informática.

Otro elemento importante son los fármacos y el material gastable. La unidad no puede convertirse en una farmacia, pero no puede tampoco pedir con urgencia lo que necesite, esto ya tiene que estar en la unidad. Por estas razones hay que tener pequeñas existencias de todo y controlarlas.

UNIDADES PACIENTE Y SU ENTORNO

La habitación con una unidad paciente y su baño, no tiene que ser el único modelo y es muy caro; pero cada unidad debe tener de dos a cuatro habitaciones amplias, según la morbilidad del servicio, que permita el aislamiento, ya sea para no transmitir infección o para no infectarse un paciente de riesgo. Este modelo de habitación puede permitir procedimientos y evitar traslados al quirófano, lo cual favorece la estabilidad del paciente.

Un quirófano activo dentro de una unidad de terapia es muy operativo en una unidad de terapia de quemado y también en una quirúrgica o polivalente, para programar curas con anestesia, relaparotomías, abdómenes abiertos, reintervenciones, traqueostomía, etc., a la hora que lo necesite el paciente sin necesidad de salir de la unidad.

Los diseños de áreas totalmente abiertas en la UCI (de cuatro a seis camas) favorecen el desorden y el entrecruzamiento de personal y medios en las acciones. No obstante, si en un diseño abierto hay un fuerte control y rigor con el personal y los medios, cuidando el lavado de las manos, la desinfección y los procedimientos invasivos, no se demuestra un incremento de las infecciones.

Los diseños semicerrados son muy funcionales para completar el total de camas de una unidad. Se trata de una estación central de enfermería con los medios de atención, baños, etc. y cubículos con una unidad paciente alrededor de la enfermería, que forma una U o una herradura, con áreas de cuatro a ocho camas, que pueden tener o no pasillo externo. Estos cubículos serían sin baños y con puertas de correderas de aluminio y cristal. Ello permite suficiente división para la privacidad, control de sepsis, etc., y comunicación para facilitar, con la estructura, disciplina y funcionalidad.

En cada unidad paciente habría lavamanos, desinfección química, cesto con bolsa desechable para residuos (una o varias, según sistema de recolección) y el resto del entorno: equipos, preferentemente con portasostenedores desde el techo, por repisa posterior o con un carrito móvil multipropósito. Lo ideal es el menor número de medios sobre el piso. No es funcional un carrito móvil para cada equipo: el monitor, el ventilador, el desfibrilador, etc. Estará, además, la pequeña meseta con los medicamentos del paciente y para que trabaje la enfermera.

Alrededor del paciente hay que tener la llamada "isla vital": todo a la mano y todo listo *bedside*.

El espacio para el área de una cama debe ser de 150 a 200 pies cuadrados en cubículos abierto y áreas cerradas, y de 200 a 250 pies cuadrados por cama en cubículos cerrados (aislados). En cubículos de dos camas es suficiente 200 pies cuadrados por cama. El espacio de las áreas de aseguramiento técnico y de servicio debe adicionarse.

Una unidad de 12 camas, podría tener dos cubículos de aislamiento (250 pies cuadrados por dos es igual a 500) y dos áreas asistenciales a miniunidades de cinco cubículos cerrados: tres de fondo y uno en cada lateral (200 pies cuadrados por cinco camas por dos áreas o miniunidades asistenciales es igual a 2 000). Esta área de las unidades paciente sería de 2 500 pies cuadrados. Como se necesitan de área de soporte unos 600 pies cuadrados por cama, esta sería de 7 200 pies cuadrados. Por tanto, al área total de esta unidad de 12 camas sería de 9 900 pies cuadrados.

Las miniunidades de varios cubículos (tres, cuatro o cinco camas o más) no tienen como objetivo una estación central de monitorización. La monitorización es en la unidad paciente, pero esta área común de trabajo de médicos y enfermeros permite tener computadoras como parte de la red informática de la unidad, con todo el control del trabajo, informes de laboratorio, etc. De manera que se convierte en un área de trabajo y estudio cerca del paciente, además del área para escribir la evolución, y allí estarán, en *closets* o minicubículos, los recursos concentrados, desde donde se extraerán en caso de urgencia del paciente, porque los programas estarán en la unidad paciente.

Como conclusión del presente capítulo se exponen las guías de la Sociedad de Medicina Crítica para el diseño de una unidad; pero antes de entregar la técnica a un arquitecto es importante el estudio y aprobación, en el colectivo de la unidad de terapia en cuestión, de las recomendaciones y guías, plantearse la propuesta sobre la base de estas y hacer la tarea técnica, discutiéndola con todo el equipo, para después entregarla al arquitecto proyectista (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Guía de la Sociedad de Medicina Crítica e Intensiva para el diseño de una unidad de terapia intensiva

Norma	Requerido	Deseable	Opcional
Norma 2: plano del piso			
Unidad independiente	X		
Acceso controlado	X		
<i>Cerca de</i>			
El ascensor		X	
La sala de guardia		X	
El quirófano		X	
La sala de recuperación		X	
El laboratorio			X
La sala de radiología			X
Otras unidades de cuidados intensivos			X
Unidad <i>step-down</i>		X	
Ausencia de tráfico a través de la unidad	X		
<i>Tamaño de la unidad</i>			
Menos de 12 camas/estación central		X	
Un espacio en pies cuadrados equivalente a 2,5-3 veces el espacio ocupado por la cama		X	
Incendio/aspectos relacionados con la seguridad	X		
<i>Servicios</i>			
Aire acondicionado/calefacción	X		
Cañerías, servicio separado	X		
Conexiones a tierra de los equipos eléctricos, servicio separado	X		
Fuente de suministro de emergencia	X		
Acceso al interruptor del circuito	X		
Iluminación	X		
Ventanas		X	
Fácil apertura		X	
Control de la luz		X	
<i>Colores</i>			
Tonos neutros		X	
Acentuación del color/diseño			X
Norma 3: área al lado de la cama del paciente			
Espacio mínimo: una unidad para adultos con asistencia pediátrica puede tener un menor espacio por cama si se utilizan cunas.			
Unidad abierta: 150-200 pies cuadrados		X	
Sala: 225-250 pies cuadrados		X	
<i>Lavatorios</i>			
En cada sala o entre las camas	X		
Grifos accionados con el codo, la rodilla o el pie		X	
Lavatorio/chata para el paciente		X	
Control de la privacidad del paciente		X	
<i>Señales</i>			
Moduladas	X		
Tonos musicales		X	
Sistema de ubicación del personal		X	
Revestimiento del piso con material		X	
Que absorba el ruido		X	
Norma 5: sala del paciente/área servicios			
Tomacorrientes con conexión a tierra	X		
11 tomacorrientes para 110 V	X		
18 tomacorrientes para 110 V	X		
1 tomacorriente para 220 V			X
<i>Bocas de suministro de oxígeno</i>			
2 por camas			X
<i>Bocas de suministro de oxígeno</i>			
3 o más por cama		X	

Tabla 1.1. (Continuación)

Norma	Requerido	Deseable	Opcional
<i>Bocas de suministro de aire comprimido</i>			
1 por cama			
2 o más por cama		X	
<i>Bocas para aspiración al vacío</i>			
2 por cama	X		
3 por camas		X	
Aire acondicionado/calefacción	X		
Humedad del 30 al 60 %	X		
<i>Iluminación</i>			
Iluminación nocturna baja, 35 pies	X		
Iluminación de techo, 20 a más 100 pies general, 150 pies	X		
Norma 8: salas de aislamiento			
250 pies cuadrados	X		
Baño privado		X	
Antesala: 20 pies cuadrados	X		
Lavatorio	X		
Estantes/alacenas	X		
Flujo de aire bidireccional		X	
Norma 10: centro de información y comunicación			
Teléfonos	X		
Sistema de intercomunicación	X		
Sistema de codificado de alarma de emergencia	X		
Protección con paredes de vidrio		X	
Áreas para dictado			X
Teléfono de emergencia		X	
Norma 12: espacio para tareas de oficina			
Estantes		X	
Armarios (incluyen los archivos)	X		
Cajones	X		
<i>Áreas separadas</i>			
Secretarial	X		
Partes clínicas		X	
Terminal de computadora/impresora		X	
Sistema de información hospitalario		X	
Sistema de manejo de la información	X		
Sistema de información de enfermería		X	
Sistema <i>stand-alone</i>			X
Sistema de clasificación del grado de agudeza del paciente		X	
Norma 13: Área de almacenamiento de fácil acceso			
Espacio para los carros móviles	X		
Tomacorrientes eléctricos	X		
Estación de medicación	X		
Área cerrada		X	
Paredes de vidrio		X	
Refrigerador	X		
Armario bajo llave (narcóticos)	X		
Mesada de trabajo	X		
Lavatorio	X		
Alacena/cajones para almacenamiento	X		
Norma 20: sala para almacenar los equipos			
Sala separada	X		
Ubicación periférica		X	
Tamaño equivalente a 100 pies cuadrados por cama		X	
Tomacorrientes para carga de baterías	X		
Norma 21: sala para el personal			
Sala separada (espaciosa, cómoda, privada)	X		
Ubicación periférica	X		
Acceso controlado al vestuario	X		
Baños cómodos	X		

Tabla 1.1. (Continuación)

Norma	Requerido	Deseable	Opcional
Control ambiental	X		
Teléfono	X		
Sistemas de intercomunicación		X	
Sistema codificado de alarma de emergencia	X		
Norma 22: área para la preparación de las comidas (si se cuenta con una)			
Área separada		X	
Mesada de trabajo	X		
Cocina		X	
Pileta	X		
Refrigerador	X		
Horno de microondas		X	
Espacio para un carro móvil con alimentos		X	
Norma 23: dormitorio para el personal médico (cuando así lo requiera el funcionamiento de la unidad)			
Sala separada	X		
Cerca de la unidad	X		
Baño/ducha	X		
Teléfono	X		
Sistema codificado de alarma de emergencia	X		
Sistemas de intercomunicación			X
Norma 25: sala de conferencia			
<i>Ubicación</i>			
Periférica		X	
Fuera de la unidad, pero no lejos de ella			X
Armario con llave		X	
Teléfono	X		
Sistema de intercomunicación		X	
Sistema codificado de alarma de emergencia	X		
Aula separada			X
Aire acondicionado/calefacción regulables		X	
Norma 26: espacio para los office			
<i>Offices separados</i>			
Director médico	X		
Director de enfermería		X	
Jefatura de enfermería	X		
Instructor del personal			X
Especialista clínico			X
Trabajador social			X
Secretariado (entre el office del director médico y el del director o el jefe de enfermería)	X		
Teléfono	X		
Sistema de intercomunicación			X
Norma 27: espacio público			
Sala separada		X	
Espacio suficiente que permita ubicar 1,5 a 2 asientos por cama-paciente		X	
<i>Cerca de:</i>			
La unidad	X		
El área de recepción	X		
Televisión		X	
<i>Teléfono</i>			
Interno	X		
Público	X		
Sistema de intercomunicación		X	
<i>Baños</i>			
Acceso desde la sala		X	
Cerca de la sala			X
Provisto de duchas			X
Sala de consulta familiar privada			X
Cubículos para dormir/descansar			X
Control ambiental	X		
Ventanas		X	

BIBLIOGRAFÍA

- AIA. Committee on Architecture for Health and US Department of Health and Human Services: guidelines for construction and equipment of Hospitals and Medical facilities, Washington, DC: AIA, Press, 1993.
- Aures S. Promesa de la Terapia Intensiva en tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de Shoemaker y col. 3ra edición. Edit Panamericana, 1996.
- Baumann H. Uber Die Verwert Barkeit Der Verschie Denen Methoden Zue Minuten Volumen bestimmung Z Krebs Forsch 1930;22:610.
- Bernard C, Greene HC. An Introduction to the Study of Experimental Medicine (1865). *New York*: Dover Publications, 1927.
- Brown LL, Sullivan G. Effect on ICU Mortality of a full-time Critical Care Specialist. *Chest* 1989, 96:127-129.
- Bryan – Brown. Los retos de la Medicina Intensiva en el próximo milenio. Conferencia 6to Congreso Iberoamericano. Ecuador, 1999.
- Cannon W. The Windows of the Body. *New York*: WW Norton S Co. 1932. Chapter 1.
- Comité de Apoyo Vital prehospitalario de la Asociación Nacional de Técnicos en Urgencias (EUA) en colaboración con el Colegio Americano de Cirujanos. “Apoyo Vital Prehospitalario en Trauma (PHTLS)”, 1994.
- Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos “Curso Avanzado de Apoyo Vital en trauma para Médicos” Edición en español.
- Cournand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp. Biol Med* 1941;46:462.
- Dotres, C. Historia de la Medicina Intensiva y Advenimiento del SIUM en Cuba. Conferencia inaugural del I Congreso de Urgencias y Atención al Grave, URGRAV’99.
- Drinker P, McKhann C. The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. I.A fatal case of polio myelitis. *JAMA* 1986; 255:1473.
- Extracorporeal Support for Respiratory Failure. A Collaborative Study in Response to RFP – NHLI – 7320 Washington, DC: National Heart, Lung and Blood Institute 1979.
- Fontanella J.M y col. Les SAMU – CENTER 15 Organization Activities SFEM Editions Collection Medicine D’Urgence. SAMU.1998.
- Forsman W. Die Sondlerung des Rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085-2087.
- Grehant H, Quinquaud CE. Recherches Expérimentales Sur la Mesure du Volume de Sang Qui; traverse les poumons en un temps donné. *Comptes Rendus de la Societé de Biologie* 1886; 30:159.
- Handley A. et al. The 1998 European Resuscitation Council Guidelines for Adult Single rescuer basic life support resuscitation.1998; 37, 67-70.
- Hudson CD. Design of the Intensive Care Unit from a Monitoring point of view. *Respir Care*; 30:549–559.
- Introducción a la supervisión. URL disponible en: www.aibarra.org/enfermeria/Profesional/supervision/default.htm. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Klein O, Zur Best. Mmung Des Zirkulatorischen Minuten Volumens beim Menschen Nach Dem Fickschen Prinzip Mittels Herz–Sondierung. *Munch Med Wochenschr* 1930;77:1311.
- Mitchell PH, Amstrong SA, Simpson TF, et al. American Association of Critical Care Nurses Demonstration project: Profice of excellence in critical care nursing. *Heart Lung* 1989; 18:219-237.
- Pardo A. Conferencia 6to Congreso Iberoamericano. Ecuador, 1999.
- Powner D. Md, FCCM, Zimmerman J.L. MD, FCCM y Dellinger RP, MD, FCCD. Fundamental Critical Care Support. 2da Edición, Sociedad de Medicina de los Cuidados Críticos 1999.
- Robertson C et al. The 1998 European Resuscitation Council Guidelines for American heart Association Basic and Advanced (ACLS) Cardiac Life Support (BLS and ACLS), 1994.
- Rojas JT, Castillo García Y, Barranco Galeano C, Prades Fernández C, Herrera Guzmán C y Medina Vilchez MC. Presentación y proyecto de evaluación de un manual para enfermería de nueva incorporación en intensivos pediátricos. URL disponible en: www.terra.es/personal2/21congreanecipn/m1c2.htm. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Safar P, De Korn Feld T, Pearson L, et al. Intensive Care Unit Anesthesia. 1961;16:275-284.
- Shoemaker WC, Thompson WC (eds). Critical Care: State of the Art. Society of Critical care Medicine Fullerton, CA, 1980.
- Shoemaker WC, Thompson WC, Holbrook PR. Textbook of Critical Care. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
- Sosa A y col. Manual metodológico de Apoyo Vital en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1999.
- Subcomité de Reanimación Pediátrica y de Cuidados cardiacos de Urgencia de la “America Heart Association”. Reanimación Avanzada Pediátrica. Edición en español, marzo, 1990.
- Task Force on Guidelines, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for categorization of service for the critically ill patient: *Crit Care Med* 1991, 19:279–285.
- Task Force on Guidelines, Society of Critical Care Medicine. Recommendations for Critical Care Unit Design. *Crit care Med* 1988;796–806.
- Ve zina Andrrre, M.D. Medicine D’Urgence Universite (Aval Francia 1966).
- Wiggers CA. Physiology of Shock. *New York*: The Common Wealth Fund, 1950, Chapter 51.
- Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson P, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied countershock. *N Eng J Med* 1956;554-727.

DISEÑO, ESTRUCTURA, PLANTILLAS Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS UNIDADES POLIVALENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS

A. CABALLERO LÓPEZ

Los problemas de diseño, estructura, plantillas de personal, disponibilidad de recursos humanos y materiales en denominaciones y cuantía, así como de organización funcional de un servicio de terapia intensiva o intermedia, han sido objeto de constantes análisis y búsqueda de consenso entre los profesionales que tienen que ver con esta problemática (intensivistas, arquitectos, ingenieros sanitarios, epidemiólogos, dirigentes de Salud Pública, economistas, psicólogos, etc.). Siempre han existido criterios diferentes en función del tamaño del hospital y sus características asistenciales, los avances tecnológicos mundiales y las posibilidades económicas de adquisición por parte de los hospitales, e incluso han existido criterios personales.

Este tema no tiene que ver de forma directa con la calidad de la atención médica de un paciente grave, pero sí es vital, de forma indirecta, para garantizar la fluidez de los cuidados y la terapia intensiva que necesitan estos pacientes; la concepción de esta problemática, por lo demás costosa para cualquier sistema de salud, debe tener un objetivo básico, primario y fundamental desde los puntos de vista científico, institucional, social, político y humano, que es:

Contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad de la institución hospitalaria, brindando satisfacción plena a enfermos y familiares, sin incurrir en gastos y servicios que no ofrezcan una posibilidad aceptable de un mejor resultado vital, funcional y psicosocial para el enfermo.

Es por ello que todo intensivista, independientemente de su función como tal, debe conocer los aspectos que en este capítulo se tratan, para exigirlos, controlarlos o asesorar a las instancias administrativas superiores.

En Cuba, a mediados de la década del 80, la Comisión Nacional de Terapia Intensiva debatió, en unión de arquitectos, ingenieros, epidemiólogos, psicólogos y dirigentes de Salud Pública, algunos de estos aspectos y se crearon guías al respecto; de igual forma, otros países del continente americano y europeo analizaron temas similares, relacionados con la terapia intensiva, y es con todo ese material y con la experiencia de los últimos 30 años que desarrollaremos este tema, el cual será subdividido en los acápites siguientes:

- Localización, estructura y diseño de las unidades de terapia intensiva (UTI) y las unidades de cuidados intermedios (UCIN).
- Determinación del número de camas y manejo global de la estadística.
- Plantillas y funciones del personal en las UTI y las UCIN.
- Normas y estándares de equipamiento en las UTI y las UCIN.
- Normas y estándares de material gastable en las UTI y las UCIN.
- Otros aspectos de interés.

LOCALIZACIÓN, ESTRUCTURA Y DISEÑO DE LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA Y LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTERMEDIOS

Las UTI y las UCIN pueden recibir a pacientes de cualquier área del hospital y, por tal razón, es conveniente que estén equidistantes de las principales áreas

que le aportan pacientes a estas unidades. Ellas son, fundamentalmente, el Cuerpo de Guardia y sus servicios auxiliares: salas de observación o unidades de cuidados intensivos emergentes (UCIE), salones de operaciones con sus salas de recuperación, la propia UCIN o UTI, según sea el caso, y otros servicios que si bien no aportan pacientes a las unidades de atención al enfermo grave, sí les brindan un servicio esencial para la calidad de la atención médica; entre ellos el principal es el Departamento de Imagenología, el Laboratorio Clínico (debe estar dentro de la propia unidad) y, en menor escala, los servicios de neurofisiología y endoscopia digestiva (Fig. 1.2).

En nuestra experiencia, el 45 % de los pacientes ingresados en la UTI provienen del Cuerpo de Guardia, el 25 % de los salones de operaciones, el 10 % de otros hospitales, el 10 % de las salas de cuidados intermedios, el 6% de las salas convencionales y el 4% de otros lugares.

Teniendo en cuenta estas razones, siempre y cuando sea posible, se tratará de que todas estas unidades estén situadas en un mismo nivel dentro del hospital (preferentemente el primer piso); de no ser posible, al menos la UTI, los salones de operaciones y el Cuerpo de Guardia, deben estar situados lo más cerca posible y con una fácil y expedita comunicación entre ellos, ubicados además fuera del tráfico interno del hospital, de manera tal que sus áreas exteriores no sean paso obligado hacia otros servicios.

Las salas de cuidados intensivos se han clasificado, en dependencia de la distribución espacial y la relación entre sus camas, de la forma siguiente:

– Abiertas: son diseñadas en grandes salones, similares a la mayoría de las salas de recuperación, con las camas situadas en dependencia de la forma del gran local (rectangulares, cuadrados, circulares, etc). Estas tienen algunas desventajas, tales como un alto nivel de actividad percibido por prácticamente todos los enfermos y familiares, un excesivo nivel de ruidos, falta de privacidad para el enfermo, mayor posibilidad teórica de infección cruzada y efectos psicológicos negativos sobre el paciente.

Los que han defendido este tipo de diseño plantean que se amplifica el sentido de observación y vigilancia, y se incrementa el sentido comunitario de ayuda entre el personal médico y de enfermería, además se reduce la plantilla de enfermería y disminuyen los costos.

– Individuales: este diseño implica que cada una de las camas esté situada en cubículos individuales, con total independencia uno del otro y con todas las

condiciones interiores para cubrir las necesidades del paciente y de su acompañante; se recomienda que en este tipo de diseño, de forma preferentemente circular, el frente o entrada de cada cubículo tenga la mejor visibilidad posible en relación con la estación central de enfermería, mediante cristales situados a la distancia de un metro desde el piso, hasta el techo. Sus principales desventajas son la necesidad absoluta de una enfermera por cama, el mayor costo en su construcción y equipamiento, la necesidad casi absoluta de estación central de monitoreo, y la imposibilidad o impracticabilidad de la cooperación en lo referente a vigilancia y acciones terapéuticas o de otro tipo con el paciente.

Entre sus ventajas está el logro de una adecuada privacidad, disminución teórica del riesgo de infección cruzada y menos agresión psicológica para el enfermo.

– Mixtas: en ellas el diseño reúne características de las dos variantes anteriores. Se construyen cubículos mixtos con dos o cuatro camas que alternarían con cubículos individuales, y ello permitiría una ubicación más acorde con las necesidades para cada uno de los enfermos; se disminuyen así las desventajas mencionadas en los diseños abiertos y cerrados, y se mantienen de forma parcial sus ventajas.

Nosotros creemos que este es el diseño que más se adapta a las necesidades de los enfermos y de la institución, y de hecho así se han construido la mayoría de las salas de UTI y UCIN de Cuba.

Las UTI y las UCIN, pero sobre todo las primeras, han tenido en muchos lugares un alto grado de especialización. En muchos hospitales existen varias unidades especializadas en cuidados intensivos (coronarias, médicas, quirúrgicas, neuroquirúrgicas, neurológicas, respiratorias, caumatológicas, pediátricas, neonatológicas, de cirugía cardiovascular, etc.); sin embargo, este no es el criterio que como regla ha primado en Cuba.

La Organización Cubana de Atención Hospitalaria al Paciente Grave ha contemplado la existencia de UTI y UCIN polivalentes. Se ha dividido la atención en adulto (mayor de 15 años), caumatología, atención pediátrica (menores de 15 años) y atención neonatológica (recién nacidos) en los principales hospitales clinicoquirúrgicos, pediátricos y maternos con que cuenta el país. Además, existen las UTI y UCIN de cirugía cardiovascular en las instituciones que prestan este servicio, algunas unidades de cuidados coronarios en instituciones especializadas o grandes centros y otras unidades especializadas en institutos y distintos centros especializados.

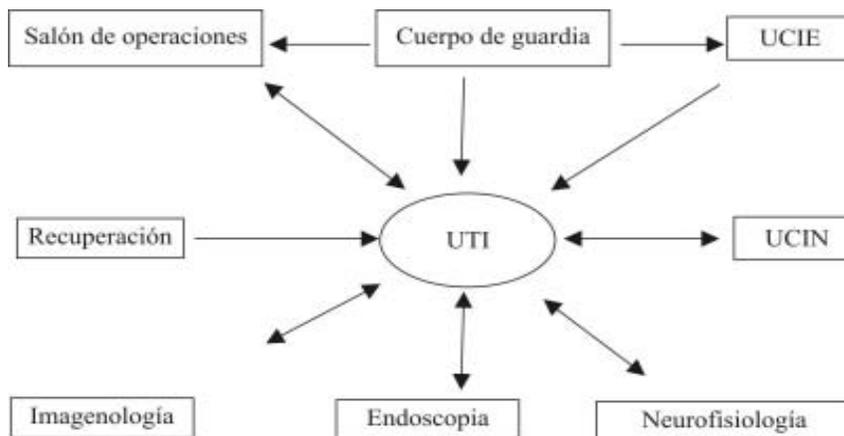


Fig. 1.2. Localización geográfica de las salas de cuidados intensivos en relación con otras áreas del hospital.

Actualmente, a partir de cambios conceptuales en la política de salud cubana, se está trabajando en la remodelación, reequipamiento y conceptualización de los hospitales, para tener hospitales de excelencia, que incluyan varias salas de cuidados intensivos, en dependencia de las características de los hospitales y de la población que atienden; esto comprende la existencia de salas de terapia intensiva polivalentes, unidades de cuidados coronarios y unidades de cuidados intensivos neurológicos o de *ictus*, lo que sustituye el concepto de cuidados intermedios como sala independiente, por su incorporación dentro de la terapia intensiva para lograr una prolongación más eficaz y mejor relación entre enfermos, familiares y el equipo de médicos y enfermeras que los atiende.

La estructura y diseño de las UTI y las UCIN pueden dividirse en cinco áreas básicas:

- Área de atención directa.
- Área de apoyo directo.
- Área de apoyo indirecto.
- Área administrativa.
- Otras áreas opcionales.

A continuación explicaremos cada una de estas áreas:

- Área de atención directa: esta área es donde se realiza la atención médica y de enfermería a enfermos hospitalizados en estas unidades; comprende, fundamentalmente, dos subáreas, una para los pacientes no aislados y otra para los pacientes aislados. Las principales características que distinguen a las UTI de las UCIN en lo referente a esta gran área donde están situadas las camas de hospitalización aparecen en la tabla 1.2.

Entre estas características del área de atención directa es necesario particularizar en algunas especificidades que moldearían la búsqueda de confort para el trabajo y la atención al paciente:

- Las camas que se usan en las UTI y UCIN deben ser especiales, provistas de ruedas articuladas y de movimiento circular, que tengan la posibilidad de adoptar diferentes posiciones, como Fowler, Trendelenburg o posiciones laterales, y subir o bajarse mediante aditamentos mecánicos o eléctricos, así como con facilidades constructivas para usar el intensificador de imágenes radiológico sin interferencias.
- Los lavamanos que están en cada cubículo deben tener mecanismos operados con el codo o con el pie; se recomienda también que en su entorno cercano dispongan de dispensadores de jabón líquido, de alcohol yodado u otras soluciones antisépticas, así como secadores de mano con aire caliente, todos ellos operados por el pie o por mecanismos de celdas.
- Las tomas eléctricas deben tener una toma de tierra física en el panel, así como mecanismos de seguridad para evitar desconexiones accidentales, y estar situadas a una altura mínima de 1 m del piso, 0,5 m en sentido horizontal y 0,3 m en sentido vertical de las tomas de gases.

Tanto las tomas de gases como las eléctricas, conectadas a la pared, tienen el inconveniente de que los cables de conexión entorpecen el acceso del médico y la enfermera a la cabecera del enfermo; por tal motivo, desde hace años se han diseñado torres aéreas o terrestres de amplio movimiento alrededor de la cama, lo cual permite mover los cables y liberar totalmente las zonas de acceso al paciente.

- Se ha recomendado que siempre que sea posible, la luz natural y el contacto visual con el ambiente exterior deben ser aprovechados, para evitar posibles reacciones de enclaustramiento y facilitar la necesaria interacción positiva entre el medio ambiente natural y el paciente; por otro lado, no siempre es posible contar con luz natural y ello obliga a tener una artificial que cumpla los requerimientos técnicos establecidos.
 - Comunicación fluida del personal de la atención directa con otras áreas del servicio donde por diferentes razones pueda encontrarse el personal asistencial (aula de clases, estación de enfermería, comedor, oficinas administrativas, laboratorio clínico, etc.) y con otros departamentos o servicios del hospital con relaciones de trabajo estrechas con la UTI y UCIN (cuerpos de guardia, UCIE, salones de operaciones y salas de recuperación, imagenología, neurofisiología y endoscopia digestiva), sea ello por medio de teléfonos internos o intercomunicadores eficientes.
 - Los techos o falsos techos estarán herméticamente cerrados con masilla de calidad y pintados con látex, de manera que puedan ser lavados periódicamente.
 - Las paredes y los pisos serán construidos con materiales que absorban ruidos y que, además, contribuyan a evitar infecciones, puedan recibir mantenimiento y lavado sin dificultades, para lo cual es recomendable que sean de superficie lisa y uniforme, y con la menor cantidad de poros posible.
 - En la subárea de aislados, el cubículo debe disponer de un servicio sanitario con lavamanos y ducha para uso individual, además debe existir la posibilidad de acumular la ropa sucia y otros desechos en sacos de *nylon*, esperando ser evacuados por un *transfer* hacia el pasillo sucio exterior, o directamente hacia este si las condiciones lo permiten o pueden crearse. Todo esto y las características de los pacientes que deben ingresar en estos cubículos individuales o aislados, hacen que el área por cama sea mayor de 2 m² a 4 m² en relación con el área no aislada.
 - Debe tenerse presente que el avance tecnológico actual justifica tener espacio destinado en cada cama para terminales de computadoras, interconectadas a redes internas del servicio, del hospital o incluso entre UTI y UCIN de diferentes hospitales.
 - La necesidad de camas no aisladas y aisladas puede ser determinada según las características de cada servicio, aunque puede considerarse como esquema de análisis utilizar el 20 % de todas las camas de la UTI para aisladas y el 10 % para la UCIN.
- Área de apoyo directo: cuenta con un grupo de locales donde se desarrollan toda una serie de acciones y servicios, de aplicación próxima y directa sobre el enfermo, que incluyen desde posibilidades de vigilancia continua, respuestas a solicitudes de enfermeras que están en áreas de atención directa y otras actividades directamente relacionadas con el enfermo. Las características de sus componentes son:
- Estación de enfermería: tendrá como función la vigilancia, control, organización y distribución del trabajo de enfermería y estará situada en un punto que permita la mayor visibilidad posible de las áreas de atención directa, con las cuales mantendrá una estrecha y permanente comunicación. En la estación estará, siempre que su tiempo se lo permita, la jefa del equipo de enfermeras del turno y la asistente de sala. Tendrá un área de 12 m² y contará con buró con gavetas, sillas, teléfono, intercomunicador central, refrigerador y una mesa para computadora. En salas grandes puede ser necesaria la existencia de subestaciones de enfermería, que cumplan la mayoría de las funciones de la estación central.
 - Almacenes: muy cerca de la estación de enfermería y preferentemente adyacente a ella se encontrarán tres almacenes de fácil acceso y con un área de 4 m² cada uno, destinados a ropa limpia, medicamentos de *stock* de uso urgente y de uso diario de los pacientes ingresados, e instrumental quirúrgico para procedimientos de urgencia o emergencia.
 - Clóset: cercanos al área de atención directa y a la estación o subestaciones de enfermería, deben existir tres clóset de 1,6 m de altura por 0,75 de profundidad, destinados a almacenar el modelaje de uso en el servicio, el material gastable necesario para enfrentar un día de trabajo con intensidad máxima y otro para usos múltiples relacionados con la atención al paciente (marcapasos, oftalmoscopio, esfígmómetros, termómetros, estetoscopios, etc.)
 - Salón de conferencias: con un área entre 16 y 24 m², provisto de mesas largas rectangulares y suficientes sillas, pizarra, medios audiovisuales computadora, retroproyector, proyector de multimedia, etc.) y pantalla, negatoscopio, intercomunicadores y teléfono interior. Resulta de fácil acceso desde los pasillos exteriores e interiores del servicio, no muy lejano del área de atención directa y con múltiples propósitos de uso, que incluyen, discusión colectiva de casos, conferencias a educandos del servicio o a la educación continuada del *staff*, reuniones administrativas y contactos con acompañantes o grupos de familiares.

Tabla 1.2. Características que distinguen a la UTI de la UCIN en relación con el área donde están situadas las camas

Características	UTI	UCIN
Área por cama no aislada	16-18 m ²	9,5-12 m ²
Área por cama aislada	20-22 m ²	14-18 m ²
Separación entre camas	2,5-3,0 m	2 m
Separación cama-pared cabecera	0,75-1,0 m	0,75-1,0 m
Separación cama-pared lateral	1,20-1,50 m	1 m
Separación cama-pared de pielera	1,60-2,00 m	1,60 -2,00
Lavamanos por cubículo	1	1
Tomas de oxígeno por cama	2-3	1 por 2 camas
Tomas de aire comprimido por camas	1-2	1 por 2 camas
Tomas de vacío por cama	2-3	1
Tomas eléctricas de 110 V por cama	10-14	5-7
Tomas eléctricas de 220 V por cama	2	1 por 2 camas
Iluminación de emergencia	100 %	50 %
Luminosidad total diurna-noche	30 f.c.	30 f.c.
Luminosidad madrugada continua	6,5 f.c.	6,5 f.c.
Luminosidad madrugada corta	19 f.c.	19 f.c.
Luminosidad de emergencia	150 f.c.	150 f.c.
Ancho de puertas de cubículo	1,9-2,1 m	1,9-2,1 m
Teléfono por cubículo	1	No
Televisor por cubículo	1	No
Intercomunicador por cubículo	1	1
Altura del techo a falso techo	Más 2,4 m	Más 2,4 m
Repisas de trabajo detrás de la cama	1,5 por 0,5 m	0,6 por 0,4 m
Reloj grande de pared por cubículo	1	No
Nivel de ruidos máximo diurnos	45 db	45 db
Nivel de ruidos máximo nocturnos	20 db	20 db
Temperatura ambiental	21-22 °C	21-22 °C

- Cuarto de limpieza de material: con un área total de 9 m², estará destinado a la limpieza mecánica y empaquetamiento del material recuperable (sondas, jeringuillas, instrumental quirúrgico, etc.) y es conveniente que esté situado cerca de la estación central de enfermería; dispondrá de dos mesetas de acero inoxidable de 2 m por 0,5 m, cada una separadas por un fregadero doble, todo a una altura de 1,1 m; en su pared posterior existirán estantes colgantes de doble puerta corrediza.
- Servicios sanitarios: deben existir dos, situados de forma adyacente, uno para el personal asistencial y otro para acompañantes o algunos enfermos; dispondrán de lavamanos, servicio sanitario y duchas con acceso a agua fría y caliente, y tendrán un área entre 6 y 8 m².
- Laboratorio de urgencias: con un área entre 20 y 24 m², debe brindarle servicio a la UTI con carácter preferencial, aunque también puede prestar servicios a la UCIN u otras áreas de atención al paciente grave, en dependencia de la magnitud del trabajo. Tendrá comunicación cerrada con el pasillo exterior y abierta con el interior del servicio, situado además a una distancia prudencial del área de atención directa. En su interior se necesitan de 4 a 6 mesetas de acero inoxidable, una de ellas con características antivibratorias, que deben rodear al menos el 75% del local, a una altura de 1,1 m. Dispondrá, además, de gas comercial central, numerosas tomas eléctricas de 110 V y algunas de 220 V, refrigerador propio y estantes colocados debajo de las mesetas.
- Cuarto de revelado de rayos X: con un área de 9 m², aquí se revelarán los estudios radiográficos de inmediato, se guardará el material virgen y se hará la lectura húmeda. Lleva extractor de aire, meseta pequeña de acero inoxidable de 1 por 0,5 m a 1,1 m de altura, luz atenuada, negatoscopio simple y tres tanques de procesamiento de las radiografías, así como un estante colgante para almacenar material.
- Cuarto de reconocimiento: no es necesario en la UTI, pero sí en la UCIN. Tiene un área de 12 m², debe estar localizado cercano a la estación central de enfermería y en él se harán reconocimientos

- médicos especiales, enemas, otras investigaciones, etc. Debe tener vitrinas, fregadero simple, mesa de acero inoxidable para pacientes, lavamanos con control de pie o codo y algunas sillas.
- Cuarto de curas o de procederes especiales: es opcional en la UTI, pero necesario en la UCIN; con un área de 12 m², estará destinado a realizar técnicas quirúrgicas especiales que incluyen curaciones de heridas y escaras, traqueotomía, disecciones de vena, pleurotomía, drenajes de abscesos, etc. Por tal motivo debe disponer de una buena mesa de curaciones con drenaje central, toma de oxígeno, aire comprimido y vacío, algunas tomas eléctricas de 110 y 220 V, buena iluminación con uso de lámparas auxiliares centrales o de pie, estantes y posibilidades de adaptar equipos de monitoreo simple y ventilación mecánica.
 - Área de apoyo indirecto: en las áreas con que cuenta esta sección se desarrollan actividades y servicios que no son de aplicación inmediata al enfermo, pero sí constituyen un eslabón fundamental en el flujo y desarrollo del trabajo del servicio. Las principales características de sus áreas son:
 - Cuarto de limpieza de equipos de ventilación: con un área total de 9 m², en él se lavarán con agua, jabón o detergente todos los componentes lavables de los equipos de ventilación mecánica artificial y manual. Al ser un área sucia, no debe estar cercana al área de atención directa; en su interior habrá una meseta de acero inoxidable de 2 por 0,75 m, fregadero doble, estantes colgantes y puerta al pasillo interior de 1,2 por 1,5 m. Estará comunicado por una puerta interior con el cuarto de desinfección química, que debe estar adyacente a él.
 - Cuarto de desinfección química: con un área de 9 m², se utilizará para la desinfección química de los componentes de los ventiladores que lo requieran y de otros materiales del servicio que estén programados para este tipo de desinfección. Este local necesita una meseta de acero inoxidable de 2 por 0,75 m, con estantes colgantes y entrepaños, sillas, un tragante y recipientes especiales para realizar la desinfección química, no necesita instalaciones hidráulicas ni de gases.
 - Cuarto de almacén de equipos: contiguo al anterior y comunicado por una puerta interior y con una puerta al pasillo interior, tendrá un área de 22 a 26 m², y en él entrarán, por un lado, los equipos y sus componentes esterilizados en autoclave u óxido de etileno y, por otro, los componentes sometidos a desinfección química, para armar y dejar listos para su uso todos los equipos que requieran esterilización. Por tales motivos, dispondrá de una toma de oxígeno, y una de aire comprimido, así como varias tomas eléctricas de 110 V; debe disponer de una meseta de acero inoxidable o formica de 2 por 0,75 m a 1,1 m de altura y encima de ella habrá estantes con entrepaños.
 - Dormitorio del médico de guardia: con un área total entre 15 y 20 m², debe disponer de todas las posibilidades que ofrezcan confort y comunicación: necesita un local adyacente de 4 a 6 m² para servicio sanitario, lavamanos y ducha con agua fría y caliente, y su correspondiente puerta, además lleva al menos dos camas pequeñas, simples con su colchón, dos butacas, televisor, intercomunicador, teléfono interior y exterior, y una pequeña biblioteca.
 - Taquillero del personal asistencial: como en las UTI y UCIN la proporción entre personal femenino y masculino generalmente favorece al femenino, abogamos por la existencia de taquilleros mixtos, con algunas divisiones interiores que permitan la privacidad necesaria en el cambio de ropa. Para ello debe prepararse un área entre 30 y 40 m², o en su defecto dos áreas adyacentes con la mitad del área, la cual debe estar dividida por una pared interior sin puerta, en una parte se ubicará la ducha, el servicio sanitario y un vestidor, con su correspondiente puerta, así como un lavamanos, y en la otra se colocará un número de taquillas personales en función de la plantilla asistencial y del personal eventual que trabaja en el servicio. Se añadirán bancos múltiples, colgadores de ropa, percheros, espejo de pared (encima del lavamanos) y de una a dos tomas de 110 V, lógicamente debe tener entrada por el pasillo exterior con puerta de seguridad y alejado de la entrada de pacientes y acompañantes.
 - Taquillero de acompañantes: mucho más pequeño que los anteriores, para que los acompañantes se asean y protejan algunas pertenencias que no deben entrar al área de atención directa; dispondrá, al igual que el anterior, de una división interna sin puerta y los mismos recursos, pero lógicamente en menor proporción. Se prefiere que estén alejados de la entrada del personal asistencial.
 - Área de *pantry*-comedor: esta área debe quedar bien separada de las áreas de hospitalización. En ella se recibirán los alimentos procedentes de la cocina central del hospital, por lo tanto debe tener

una puerta que dé al pasillo exterior de 1,2 m de ancho. Su tamaño va a estar en dependencia de la plantilla del servicio y del número de personas (trabajadores) que deban desayunar, almorzar o comer, no obstante, su área total debe oscilar entre 25 y 40 m².

Este local debe estar dividido por una meseta o mostrador en dos partes, una que será el *pantry* y la otra el comedor; en el *pantry* habrá fregadero doble con meseta de acero inoxidable lateral, fogón de gas con conexión preferentemente central, tres conexiones eléctricas de 110 V y una de 220 V, un área para colocar el carro termo que transporta los alimentos de 1,5 por 1 m, un refrigerador comercial chico y dos estantes colgantes de madera con entrepaños. En el área del comedor se recomienda que existan varias mesas de cuatro sillas (entre tres y cinco), caja de agua fría, reloj de pared, tres tomas de 110 V, intercomunicador y tragante corriente con una puerta de 0,9 m de ancho que dé al pasillo interior.

- Closet de limpieza: es una pequeña área destinada a guardar los aperos de limpieza; este closet de 2 m² puede tener colgadores y una pequeña meseta, con fregadero y tragante.
- Área administrativa: se trata de un área comunicada con el pasillo exterior, cuya función es servir de lugar de trabajo y discusión para los jefes del servicio. Constará de las siguientes áreas.
 - Oficina del jefe del servicio: con un área entre 12 y 18 m², dispondrá de un buró de dos torres, con silla giratoria, cuatro butacas, varias tomas de 110 y de 220 V, archivo y una mesa con silla para colocar una computadora personal. Este local debe tener adjunto un servicio sanitario, de alrededor de 6 a 8 m², provisto de ducha, lavamanos, espejo y una toma de 110 V.
 - Oficina de la jefa de enfermeras: con un área de 8 a 12 m², debe disponer de buró, silla giratoria, butacas, archivo y una mesita auxiliar con silla, así como tomas de 110 V. Esta oficina, siempre que sea posible, debe tener comunicación con la oficina del jefe de servicio.
 - Local de trabajo de médicos de asistencia: es recomendable que exista un local de 20 m², provisto de al menos cuatro buros de una torre con su silla, dos archivos, varias butacas y tomas de 110 V, con la posibilidad de tener una computadora personal. Este

local sería utilizado por los médicos de asistencia principales del servicio, en función de preparar actividades docentes, trabajos de investigación, discusión de asesorías a alumnos y residentes, etc.

- Local de la secretaria del servicio: es un área de 8 a 10 m², con comunicación directa al pasillo exterior y a la oficina del jefe del servicio, con buró, silla, dos butacas, archivos, tomas de 110 V, y condiciones para una computadora personal o una máquina de escribir.

El esquema de diseño y estructura de la UTI y la UCIN aquí presentado no pretende ser perfecto, ni puede pretenderlo, ya que las características de las instituciones donde estén enclavadas y las posibilidades reales de recursos con que se disponga, obligarán a particularizar algunos de los aspectos aquí planteados; no obstante, y teniendo en cuenta que el esquema presentado es el resultado de la experiencia de las principales unidades del país, servirá como guía para mejorar o construir UTI y UCIN con una adecuada funcionalidad.

DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE CAMAS Y MANEJO GLOBAL DE LAS ESTADÍSTICAS

Se ha discutido mucho sobre el número de camas para la atención al paciente grave que requiere un hospital y, evidentemente, las realidades muestran cifras muy variables que van desde el 2 hasta el 15%; sin embargo, sí se ha hecho evidente que la tendencia mundial es al crecimiento del porcentaje de estas camas entre los distintos hospitales. Son muchas las variables que pudieran justificar que el porcentaje de camas sea mayor o menor, entre estas podemos señalar las siguientes:

- Categoría del hospital (nacional, provincial, municipal).
- La población que atiende el hospital (mientras mayor población atiende, más camas necesitará para la atención al paciente grave y también mayor porcentaje dada la necesaria especialización).
- El tipo o especialización del hospital (los hospitales pediátricos necesitan un menor porcentaje de camas para la atención al paciente grave que los clínicoquirúrgicos de adultos).
- El nivel de soluciones a los problemas medicoquirúrgicos que tengan las diferentes especialidades que

componen el hospital. La gran cirugía del SNC, corazón, pulmón, hígado, páncreas, tubo digestivo y la realización de trasplantes de órganos aumentan la necesidad de camas para la atención al paciente grave.

- La distancia entre hospitales de diferentes categorías o con distintos servicios medicoquirúrgicos implica la remisión frecuente o la no remisión (hospitales terminales) o la remisión excepcional; en estos últimos se incrementa la necesidad del número de camas para la atención al paciente grave.

De manera que, independientemente de otros factores adicionales que pudieran influir en la necesidad del porcentaje de camas hospitalarias para la atención al paciente grave, recomendamos las siguientes cifras en dependencia de alguna de las características mencionadas:

- Hospital provincial terminal con neurocirugía: del 8 al 10 %.
- Hospital provincial casi terminal sin neurocirugía: del 5 al 7 %.
- Hospital provincial terminal pediátrico: del 4 al 6 %.
- Hospital municipal general: del 3 al 5 %.
- Hospital municipal clinicoquirúrgico: del 2 al 4 %.

En la práctica cubana se considera necesario disponer de tres camas de UCIN por cada cama de UTI, y nunca se ha defendido el criterio del gigantismo en el número de camas en la UTI, como ocurre en otros lugares; como regla general las UTI cubanas tienen entre 8 y 15 camas con un promedio de 12 y, como ya se ha explicado, con una funcionalidad polivalente.

En resumen, estos esquemas no son de aplicación ciega en cada uno de nuestros hospitales y siempre se requerirá el estudio de las características reales de ellos, las afecciones que con más frecuencia presentan los pacientes que ingresan, las características estructurales de la UTI y de la UCIN, y la disponibilidad del personal de enfermería. Todo ello posibilitará un análisis más profundo sobre los aspectos que ocasionan peores resultados en determinada UTI o UCIN ante determinada afección particular. No obstante, estas comparaciones están sujetas a un sinnúmero de críticas que no las han hecho populares.

Recientemente, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos Norteamericanos diseñó el llamado proyecto IMPACT, con tendencia a irse diseminando en los Estados Unidos y en otras partes del mundo, y cuya finalidad es establecer una base de datos específicos

que permitirán, mediante su análisis, efectuar cambios en las conductas médicas y mejorar el cuidado y los resultados de los pacientes.

En nuestro medio nos hemos propuesto obtener algunos parámetros estadísticos que reflejen la utilidad de los servicios de UTI y UCIN para la institución y para la población que atiende, los más importantes son:

- Lograr que entre el 70 y el 80 % de todos los fallecimientos del hospital ocurran en las unidades de atención al paciente grave, con ello se garantiza que el caso potencialmente reversible reciba la máxima calidad de atención y con el empleo de los mejores recursos con que cuenta la institución. Este objetivo debe lograr disminuir la mortalidad global anual de la institución para considerarlo efectivo.
- El índice ocupacional de estas unidades debe estar entre el 70 y el 80 %, y así posibilitar que siempre haya camas vacías para recibir la urgencia que pueda presentarse y dar la cobertura necesaria al paciente grave con la calidad requerida. Índices ocupacionales más altos, sobre todo cuando sobrepasan el 90 %, implican baja cobertura en la atención a este tipo de paciente y posible incremento de la mortalidad bruta de la institución. Por el contrario, bajos índices ocupacionales, sobre todo menores del 50 % implican subutilización de las camas e incremento de los costos.
- Teniendo en cuenta que se recomiendan tres camas de UCIN por cada cama de UTI, la proporción de ingresos en estas unidades debe ser también de tres a uno, y de igual forma la proporción de fallecidos entre las dos unidades en números redondos, de manera que el porcentaje de mortalidad bruta debe ser muy parecido entre ambas unidades. Un porcentaje mucho más alto de fallecidos en la UCIN en relación con la UTI, obliga a un reanálisis de la política de ingresos de la institución en estas unidades; por el contrario, la existencia de una mortalidad más alta en la UTI en relación con la UCIN, solo implicaría analizar si se está cumpliendo el criterio de ingresar a pacientes graves potencialmente reversibles.
- La estadía promedio en estas unidades debe ser muy parecida y se recomienda que oscile entre cuatro y cinco días y medio. Una estadía menor obligaría a analizar la existencia de altas precoces con un número mayor de reingreso o la presencia de criterios de ingreso demasiado flexibles que llevan a estas unidades a pacientes que no requieren estos servicios. Una

- estadía superior obligaría a analizar la posibilidad de mal funcionamiento de la atención progresiva, por falta de camas en la UCIN o en los servicios convencionales, o la permanencia del enfermo más tiempo del necesario en la UTI o UCIN por conductas pseudo-humanistas o de poca confiabilidad en los demás servicios de la atención progresiva.
- Es muy importante disponer, mediante controles internos, de las estadísticas referidas a la mortalidad de las 10 principales causas de ingreso en la UTI y UCIN y, de ser posible, de todas las causas de ingreso, así como de las complicaciones que hacen cada uno de estos grupos de pacientes. El análisis mensual, trimestral, semestral y anual de estos datos, desde el punto de vista científico, propiciará el hallazgo de causas cuya solución puede mejorar la calidad de la atención y sus resultados.
 - En las UTI y UCIN es importante conocer el porcentaje de pacientes ventilados, los días de ventilación y su relación con la infección nosocomial respiratoria por esta causa, los índices generales y particulares de infección nosocomial, los abordajes venosos profundos y sus complicaciones, así como otros elementos de menor incidencia, pero cuyo análisis y comparación siempre ofrecen la posibilidad de mejorar la calidad del servicio prestado y sus resultados.
 - Debe tenerse presente que el porcentaje de mortalidad bruta o neta del servicio no es el elemento primordial del análisis, sino cómo estos resultados influyeron en la mortalidad global de la institución. Una UTI o UCIN con muy baja mortalidad, enclavada en una institución con alta mortalidad, no está cumpliendo los objetivos que necesita la población y obliga a un análisis de las causas; por el contrario, una alta mortalidad en estas unidades, con una baja mortalidad de la institución, es sinónimo de que están salvando vidas. No obstante, siempre que esté alta se requerirá el análisis para disminuirla.
 - Es necesario, además, conocer los índices, por pacientes ingresados y por día, de exámenes de laboratorio, radiografías de tórax y otros procedimientos imagenológicos (ultrasonido abdominal, ecocardiografía y tomografía axial computadorizada), así como del uso de sangre y derivados, ya que su análisis global en el contexto de la situación integral del servicio puede permitir la adopción de medidas que disminuyan los costos, brinden más confort al paciente e incluso influyan en los resultados.
- Un elemento de vital importancia para evaluar y mejorar la calidad del servicio de las UTI y UCIN, es el índice de necropsias; en la medida que la tecnología médica se ha ido desarrollando, los índices de necropsias de los grandes hospitales han tenido una tendencia a la disminución y esto afecta la evaluación sistemática de la calidad del trabajo médico. Por tanto, consideramos necesario tomar todas las medidas organizativas para tener un índice de necropsias por encima del 80 % y, además, intentar discutir en "piezas frescas" los resultados de estas necropsias, vinculándolos con la crítica científica y la mejoría en la calidad del trabajo médico; es necesario analizar de esta forma más del 50 % de los fallecidos, independientemente de las discusiones clinicopatológicas que persiguen un objetivo más académico, aunque no menos importante.
- Estas nueve consideraciones sobre el manejo de las estadísticas en las UTI y UCIN, resultan vitales para la buena guía de estos servicios, tanto por parte de su dirección y personal asistencial, como por parte de la dirección de la institución. No obstante, no creo que sean las únicas y, en la medida que se apliquen bases de datos más completas de forma computadorizada, con programas específicos, sus análisis siempre resultarán provechosos.

PLANTILLAS Y FUNCIONES DEL PERSONAL DE LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA Y LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTERMEDIOS

El tema de las plantillas ha sido siempre muy controversial en todas las esferas de la producción y los servicios, y en el caso que nos ocupa, la UTI y la UCIN, también lo es.

En nuestro país, el Ministerio de Salud Pública, con la asesoría de la Comisión Nacional de Cuidados Intensivos, en conjunción con el Comité de Trabajo y Seguridad Social (Ministerio del Trabajo), han definido las plantillas de estas unidades. No obstante, la flexibilidad con que se han aplicado estos conceptos, en función de la disponibilidad de personal y de otros factores propios de las instituciones u hospitales, unido a que en nuestro país todo médico y enfermera graduados tienen garantizado su trabajo, han condicionado que no exista uniformidad absoluta al respecto.

De manera que, teniendo en cuenta la experiencia cubana, ofreceremos nuestra opinión sobre las plantillas de estas unidades, las cuales dividiremos en:

- Docentes (forma especialistas en medicina intensiva como segunda especialidad).
- Licenciadas en enfermería.
- Posgrados para licenciadas en enfermería en atención al paciente grave.
- Máster en urgencias de atención primaria.
- Residentes de diferentes especialidades (anestesiología-reanimación, medicina interna, cardiología, cirugía general, enfermería intensiva, etc.).
- No docentes.

El resumen de como consideramos que deben ser estas plantillas aparece en la tabla 1.3.

En una UTI de 12 camas con una UCIN de 36 camas las plantillas se resumirían, según sea o no docente, de la manera que aparece en la tabla 1.4.

Los médicos que trabajen en las UTI y UCIN deben dedicarse por completo a este trabajo y no realizar otras labores en el hospital, que no estén relacionadas con el trabajo de su servicio.

Estos médicos pueden provenir de cualquier especialidad siempre y cuando se encuentren debidamente preparados en la atención al paciente grave, pero en la práctica la gran mayoría procede de los servicios de medicina interna y anestesiología-reanimación; en el futuro se incrementarán de forma significativa los especialistas provenientes de medicina general integral.

Por otro lado, al ser nuestros servicios predominantemente polivalentes, es necesario auxiliarse con frecuencia de otros especialistas como interconsultantes; es recomendable solicitar a cada servicio que nombre un especialista fijo como interconsultante de la UTI y la UCIN, el cual debe estar entre los más calificados del servicio, para que así se establezcan adecuadas relaciones de trabajo que contribuyan a una mejor calidad asistencial; además, debe establecerse que las interconsultas con las diferentes especialidades en horarios no laborables sean hechas por los jefes de guardia o su segundo.

Los médicos intensivistas deben reunir un grupo de exigencias, que sin convertirlos en la élite de la institución, los identifiquen; entre ellas, las más importantes son.

- Amor y motivación por su profesión, con sensibilidad y sentido humanista por el ser humano y sus dolencias.
- Tener clara la concepción de que *la salud es un derecho del pueblo*.

- Poseer gran solidez en los conocimientos teorico-prácticos de la especialidad, con gran capacidad de observación y memoria, así como pensamiento rápido y certero para establecer, oportuna y precozmente, diagnósticos y terapéuticos.
- Buena capacidad de concentrar su atención cuando ello es necesario, con una correcta agudeza auditiva y coordinación visomotora.
- Disponer de un tiempo de reacción rápido y eficaz, para ejecutar acciones y técnicas salvadoras con agilidad, destreza manual, seguridad y exactitud.
- Capacidad para soportar frustraciones y situaciones desagradables provocadas por la impotencia de resolver una evolución desfavorable, la muerte, las complicaciones y la iatrogenia, manteniendo estabilidad emocional, principios bioéticos y respeto ante el dolor ajeno.
- Capacidad y flexibilidad para establecer comunicación verbal o extraverbal con el enfermo, así como comprensión y orientación adecuada a los familiares, los que a su vez poseen distintos matices, creencias, nivel cultural, etc.
- Capacidad de distribuir y priorizar la atención ante distintos estímulos, verbales, sonoros, visuales y táctiles.
- Ser extremadamente cuidadoso con los costosos equipos que maneja y siempre tratar de ahorrar los recursos que se han puesto a su disposición.
- Tener como divisa la sencillez y la modestia, el respeto a los interconsultantes y una educación esmerada con sus compañeros de trabajo, enfermos y familiares.
- Poseer un buen estado de salud que le permita soportar la fatiga y el estrés a que está sometido en el trabajo y en las guardias médicas.
- Alto sentido del sacrificio individual, teniendo presente que *el enfermo es lo primero*.
- Rasgos estables de personalidad, con actitud crítica y autocrítica ante el trabajo y la vida.
- Tolerancia frente a las dificultades de las relaciones interpersonales; manejo adecuado de la diplomacia y el respeto, con dignidad, ánimo de ayudar y unir los criterios que tenga sobre otro compañero en el orden técnico, teórico o de otra índole, así como nunca expresarlos sin la presencia del cuestionado y, cuando se haga, decirlo con humildad, respeto, modestia y con el objetivo de ayudar y buscar un consenso positivo.
- Escribir con claridad las evoluciones, tratamientos e historia clínica, así como todo comentario sobre el enfermo; recordar que *usted escribe para que otro lea, hágalo claro*.

Tabla 1.3. Plantillas de la UTI y la UCIN

Categoría laboral	Unidades docentes		Unidades no docentes	
	UTI	UCIN	UTI	UCIN
Médico intensivista	1 por 1,37	1 por 4	1 por 1,67	1 por 4
Enfermera intensivista	1 por 0,25	1 por 0,8	1 por 0,33	1 por 1
Psicólogo	1	1	1	1
Secretaria de sala	1 por 12	1 por 20	1 por 12	1 por 20
Asistente de sala	1 por 1,5	1 por 3	1 por 1,5	1 por 3
Auxiliar general	1 por 1,75	1 por 5	1 por 1,75	1 por 5
Pantristas	1 por 6	1 por 12	1 por 6	1 por 12
Técnico de laboratorio	1 por 2	No	1 por 2	No
Auxiliar de esterilización	1	No	1	No
Secretaria del servicio	1	1	No	No

Nota: todos los datos se refieren a personas por camas de hospitalización.

Tabla 1.4. Plantilla global de la UTI (12 camas) y la UCIN (36 camas)

Categoría laboral	Unidades docentes		Unidades no docentes	
	UTI	UCIN	UTI	UCIN
Médico intensivista	9	9	7	6
Enfermera intensivista	48	43	36	36
Psicólogo	1	1	1	1
Secretaria de sala	1	2	1	2
Asistente de sala	8	12	8	12
Auxiliar general	7	7	7	7
Pantristas	2	3	2	3
Técnico de laboratorio	6	No	6	No
Auxiliar de esterilización	1	No	1	No
Secretaria del servicio	1	1	No	No
Total	83	78	69	63

En resumen, el médico intensivista, que convive diariamente con la muerte y el dolor ajeno, debe *conocer la fisiopatología de las enfermedades que trata, la farmacología y los efectos principales y secundarios de las drogas que usa. Además, tener la habilidad necesaria para realizar técnicas invasivas con seguridad y destreza, saber lo esencial de las técnicas quirúrgicas de los pacientes que recibe, así como manejar la diplomacia con humildad, sencillez y modestia en sus relaciones con enfermos, familiares y compañeros de trabajo.*

Es universalmente aceptado que la enfermera constituye el elemento básico de la calidad de la atención del enfermo grave, ya que está permanentemente al lado de él y es quien primero detecta las complicaciones. Por tal razón es muy importante la adecuada presencia física, el semblante tranquilizador, la palabra bondadosa, el optimismo permanente, el entusiasmo, el espíritu fuerte y a la vez tolerante, a prueba de desánimo.

La enfermera intensivista está sometida a una sobrecarga emocional y de trabajo muy fuerte ante su enfermo, de ahí que sea necesario un trato adecuado, respetuoso y estimulante por parte del médico, así como una periódica evaluación y ayuda del psicólogo del servicio.

La necesidad constante de superación de la enfermera, debe programarse en el servicio; el médico debe estar promoviendo constantemente esta superación, mientras más capaz sea la enfermera, mejor será la calidad de la atención que brinda al enfermo; por estas razones consideramos que la plantilla de enfermería de estas unidades debe estar cubierta por personal altamente capacitado (especialistas en enfermería intensiva, licenciadas o especializadas en los cursos posbásicos que se realizan en el país). De no poder cubrir toda la plantilla, al menos el 70 % de las enfermeras deben tener esta categoría. Las exigencias laborales de la enfermera intensivista son muy similares a las del médico, las cuales ya fueron mencionadas.

NORMAS Y ESTÁNDARES DE EQUIPAMIENTO EN LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA Y LAS UNIDADES DE TERAPIA INTERMEDIA

Para el funcionamiento de estas unidades se requiere un mínimo de equipamiento que permita la detección rápida de complicaciones, el tratamiento rápido y oportuno de estas, la vigilancia constante de los parámetros fundamentales del enfermo, etc.

En la medida que la tecnología se ha ido desarrollando, ha ido invadiendo, entre otras cosas, las salas de UTI y, en menor grado, la UCIN; ello ha ido incrementando considerablemente los costos de estas unidades y poniendo a prueba los sistemas de salud en lo que se refiere a brindarle a toda la población este tipo de servicios. Por suerte, en nuestro país, la Revolución ha garantizado la existencia de UTI y UCIN con el equipamiento mínimo necesario para atender al paciente cubano grave en todos los municipios del país.

En la actualidad existen más de 55 UTI de adultos y más de 35 UTI pediátricas, así como un número mayor de UCIN. Los principales equipos que necesitan una UTI y una UCIN aparecen en la tabla 1.5.

Esta lista de equipamiento puede servir como una guía para el montaje de una UTI o una UCIN, adaptándola a las condiciones particulares de cada lugar y a sus posibilidades económicas, no obstante es necesario particularizar algunos aspectos. Por ejemplo, es preferible que los ventiladores mecánicos sean de alta eficiencia y con posibilidades de brindar modos de ventilación controlados por volumen y presión, además disponer de modalidades modernas de ventilación mecánica, como las que aparecen en el capítulo sobre este tema, pero indudablemente esto aumenta los costos y no siempre es necesario que todos los ventiladores sean de alta tecnología (se puede programar que el 50 % de ellos sean ventiladores para corto plazo, menos sofisticados y más económicos).

De igual forma, al analizar los monitores electrocardiográficos, al menos es necesario que el 50% tengan aditamentos y transductores para medir presiones invasivas, arteriales, venosas, intracraneales, intraabdominales y vesicales; hoy en día muchos monitores tienen adaptados oxímetros o capnómetros, y no es necesario adquirirlos por separado cuando se dispone de ellos en los monitores.

La variedad de equipos con diferencias entre ellos es cada día mayor, pero en la práctica la influencia que tienen estos en la morbilidad y mortalidad del servicio

casi siempre es sobrepesada por los fabricantes, y es necesario no tomar a la ligera la decisión de cambiar el equipamiento para incorporar supuestos "avances tecnológicos" que siempre aumentan los costos, pero no siempre tienen una influencia positiva en la morbilidad y mortalidad del servicio.

NORMAS Y ESTÁNDARES DE MATERIAL GASTABLE E INSTRUMENTAL QUIRÚRGICO EN LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA Y LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTERMEDIOS

Material gastable. Hoy en día no se concibe el funcionamiento de una UTI o una UCIN sin el suministro adecuado de un número importante de renglones de material gastable. La mayor parte de ellos están fabricados con polivinilcloruro, teflón, etc., los cuales deben ser almacenados en lugares no expuestos a la humedad, al calor o al polvo, y situados en lugares bien visibles, fáciles de localizar y de acceso rápido.

Como ocurre con los equipos, el material gastable que se usa en la UTI o la UCIN proviene de distintos fabricantes, con diferencias de precio y calidad, de manera que es necesario limitar las compras o pedidos a aquellos materiales que sean de manejo fácil para el personal y que de una manera u otra no influyan negativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados.

No todo el material llamado gastable es desechable, aunque sí la mayor parte de él; está demostrado que reesterilizar, por diferentes medios, material ya utilizado, debido a las dificultades económicas que nos obligan a ello, a la larga aumenta los costos por incremento de los índices de infecciones, por lo cual no se recomienda esta práctica. No obstante, existen algunos materiales que pueden ser reusables previa desinfección o reesterilización. Mencionaremos los principales renglones de estos materiales gastables, que puedan servir como una guía para el abastecimiento de las UTI o UCIN:

– Tubos endotraqueales con cuffs de diferentes diámetros:

- Flexibles.
- Rígidos.

Tabla 1.5. Equipamiento básico de la UTI y la UCIN

Equipo	Norma por cama	
	UTI	UCIN
Esfigmomanómetro anaeroide	1,0	1,4
Estetoscopio	1,0	1,4
Bolsas autoinflables de ventilación manual	1,0	1,25
Monitores individuales	1,0	0,20
Ventiladores mecánicos	1,0	0,25
Oxímetros de pulso	1,0	0,25
Capnógrafos o capnómetros	0,5	0,15
Bombas de infusión	1,0	0,20
Jeringuillas perfusoras	1,0	0,15
Equipo de oto/ofthalmoscopia	0,07	0,05
Monitor desfibrilador	0,20	0,05
Electrocardiógrafo	0,20	0,05
Máquina de gasto cardiaco	0,07	No
Marcapaso externo de demanda	0,20	No
Marcapaso externo de alta frecuencia	0,07	No
Laringoscopio de pilas/espátulas	0,30	0,1
Espirómetro de Wright	0,20	0,05
Medidor de flujo pico espiratorio	0,20	0,05
Nebulizador individual ultrasónico	0,25	0,10
Pinza de Magill	0,07	0,05
Rayos X portátil	1	1
Electroencefalógrafo	1	No
Negatoscopios simples	0,20	0,10
Negatoscopios dobles	0,10	0,05
Colchones antiescaras	0,50	0,25
Deshumidificador ambiental	0,20	0,05
Sillón de ruedas	0,07	0,05
Lámpara de emergencia con batería	0,07	0,05
Lámpara auxiliar portátil flexible	0,50	0,25
Vibrador de masaje	0,20	0,10
Máquina manta hipo/hipertermia	1	No
Dispensador de alcohol	0,50	0,25
Dispensador de jabón líquido	0,50	0,25
Riñón artificial	1	No
Banco de gases central (O ₂ , aire, vacío)	1	1
Amplificador de imagen	1	No
Camas de cuidados intensivos	1,0	1,0
Camilla para amplificador y transporte	0,07	No
Broncoscopio de fibra óptica	0,07	No
Equipo portátil de US/Eco	0,07	No

- De doble luz.
- Con cuffs de bajas presiones.
- Cánulas de traqueotomía plástica de diferentes diámetros:
 - Con cuffs de bajas presiones.
 - Minitraqueostomías.
 - Vocalizadoras.
- Humidificadores de línea.
- Catéteres de oxígeno nasal:
 - Tenedores.
 - Máscaras.
 - Catéteres.
- Trocar de drenaje pleural de distintos diámetros.
- Frascos plásticos herméticos de tomas de muestras de secreciones.
- *Vaccum* desechables.
- Sondas de aspiración rectas y curvas de diferentes diámetros.
- Catéteres venosos centrales de diferentes diámetros y largos.

- Introductores o desilet de diferentes diámetros.
- Catéteres de flotación de diferentes diámetros.
- Catéteres electrodos monopolares de diferentes diámetros.
- Catéteres electrodos de marcapasos transitorios.
- Nutrictah.
- Llaves de tres pasos.
- Guantes estériles de diferentes tamaños.
- Filtros para transfusiones.
- Bolsas de orina horarias.
- Bolsas de orina convencionales.
- Catéteres de Foley de diferentes tamaños.
- Sondas rectales de diferentes diámetros.
- Catéteres peridurales.
- Sondas nasogástricas de diferentes diámetros.
- Equipos de venoclipis:
 - Convencionales.
 - Específicos para bombas de infusión.
 - De transfusiones de sangre.
 - Oscuros.
 - Microgoteo.
- Jeringuillas desechables con agujas de diferentes tamaños.
- Sistemas de Flushing.
- Catéteres de diálisis peritoneal.
- Catéteres de Tenckhoff.
- Bolsas de alimentación enteral.
- Bránulas venosas de diferentes diámetros.
- Bránulas arteriales de diferentes diámetros.
- Equipos de Overholt plásticos.
- Set de punción suprapúbica.
- Estilete para intubación.
- Cánulas de traqueotomía metálicas.
- Conectores de Swivel.
- Swivel para broncoscopia.
- Conectores plásticos cónicos, en T, de diferentes diámetros.
- Cánulas de Guedel de diferentes tamaños.
- Rampas de llaves de tres pasos.
- Sostén de rampa de llaves de tres pasos.
- Escalas de cloruro de polivinilo (PVC).
- Sostén de bolsas de orina.
- Domos plásticos.
- Cartuchos de hemoabsorción, plasmaféresis, ultrafiltración, etc.
- Tramos de gomas para aspiración.
- Catéteres de doble y triple luz convencionales.

- Catéteres de doble luz para hemodiálisis.
- Sutura quirúrgica con aguja con filo de diferentes tipos.
- Pieza en T con filtro para traqueotomía.
- Bolsas de colostomía y de ileostomía.
- Sondas de Sangstaken-Blakemore.
- Sondas de Pezzel.
- Sondas de Tienman.
- Sondas de Nelatón.
- Bisturís de diferentes tipos y tamaños.
- Guías de Seldinger de diferentes diámetros y largos.

Sobre la base de las características asistenciales de cada unidad, es necesario hacer el cálculo de consumo diario de estos recursos, para que estén al alcance de la mano del personal asistencial. Además, se debe tener una pequeña reserva en un almacén que estará dentro de la sala, controlado por la jefa de enfermeras del servicio, de manera que se garantice el cumplimiento del principio de que los recursos necesarios para atender a un paciente grave deben estar disponibles y ser de fácil acceso, lo más cercano posible a la cabecera del enfermo.

El creciente y progresivo desarrollo de la tecnología médica y de los materiales auxiliares para la atención al paciente grave, hace que estas guías que hemos enunciado sean constantemente actualizadas, sobre la base de este desarrollo, y no se consideren guías estáticas.

Instrumental quirúrgico. Todo servicio de atención al paciente grave se ve obligado a ejecutar determinadas técnicas quirúrgicas menores, que pueden ser salvadoras de la vida en un momento determinado o contribuir a resolver complicaciones o situaciones propias de la afección del enfermo; para ello se hace necesario contar con un grupo de *sets* quirúrgicos en la propia unidad, para ser utilizados de forma emergente, en las cantidades que la actividad del servicio y su análisis requiera. Los principales *sets* quirúrgicos necesarios son:

- *Set* de cateterización venosa profunda.
- *Set* de traqueotomía.
- *Set* de pleurotomía mínima.
- *Set* de punción abdominal.
- *Set* de lavado peritoneal.
- *Set* de cirugía menor.
- *Set* de pericardiocentesis.
- *Set* de punción lumbar con manometría.
- *Set* de peridural.
- *Set* de cateterismo intraventricular.
- *Set* de masaje cardiaco interno.
- *Set* de cirugía general.

El personal del servicio debe establecer las normas de instrumental que llevarán cada uno de estos *sets*, así como su sistema de esterilización en autoclave, de manera que se logre la existencia permanente de estos *sets* estériles, listos para su uso inmediato las 24 horas del día.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Los avances tecnológicos increíblemente rápidos y complejos que van introduciéndose en la medicina de hoy, y particularmente en la atención al paciente grave, obligan al intensivista a mantener una actualización que, en muchas ocasiones, lleva a la modificación de las normas o conceptos, tanto de diseño, como de estructuras, plantillas e incluso de las cantidades de *sets* necesarios para la atención al paciente grave, de manera que todo lo planteado hay que verlo como un problema dinámico, no estático, y en constante movimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Angood P. Critical Care Medicine care(tele)medicine: A toy or a tool. *New Horizons* 2000;7:229-235.
- Brock W. Development of protocols, guidelines and critical pathways in the intensive care environment. *Curr Opinion Crit Care* 1999;5:321-325.
- Carlson R, Weiland DE, Shrivatsan K. Does a full time 24 hour intensivist improve care and efficiency. *Crit Care Clin* 1996;12:525-551.
- Carson S, Stocking C, Podscadecki T et al. Effects of organizational change in the medical intensive care unit of a teaching hospital. A comparison of open and closets formats. *JAMA* 1996;276:322-328.
- Crippen DW. Regionalization, prioritization and sailing ships in the year 2010. *New Horizons* 1999;7:218-227.
- Fein IA, Fein SF. Utilization and allocation of critical care resources. In: Schmidtwood, Hall: Principles of Critical Care. 2ed. *New York: McGraw Hill*; 1998. p.2009-2015.
- Groeger JS, Guntapalli KK, Strosberg MA, et al. Descriptive analysis of critical care unit in the United States. Patient characteristics and intensive care utilization *Crit Care Med* 1993;21:279-291.
- Hanson CW, Deutschman CS, Anderson HL, et al. Effects of an organized critical care service on outcomes and resource utilization: A cohort study. *Crit Care Med* 1999;27:270-274.
- Hassan E. Future advances in health care and their impact on intensive care unit services. *New Horizons* 2000;7:173.
- Kvetan V. Management and administration issues in critical care medicine. *Curr Opinion Crit Care* 1999;5:332-338.
- Lustbader D, Fein A. Emerging trends in ICU Management and Staffing. *Crit Care Clinics* 2000;16(4).
- Multz AS, Chalfin DB, Samson IM, et al. A closed medical intensive care unit improve resource utilization when compared with an open MICU. *Amer J Resp Crit Care Med* 1998;157:1468-1473.
- Seiver AJ. The ICU of the future: Reengineering critical care. *New Horizons* 1999;7:176-183.
- Society of critical care medicine, Guidelines Committee: Guidelines for the definition of an intensivist and the practice of critical care medicine. *Crit Care Med* 1992;540-542.
- Zimmerman JE, Shortell SM, Rousseau DM, et al. Improving Intensive Care: Observation based on organizational case studies in nine intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1993;21:1443-1451.

SISTEMAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA Y ESCALAS EVALUADORAS EN MEDICINA INTENSIVA

R. MORALES LARRAMENDI Y N. A. ESCALONA VELÁZQUEZ

El resultado de la medicina intensiva puede medirse desde el punto de vista de mortalidad, morbilidad, grado de discapacidad, estado de salud funcional y calidad de vida. Al mismo tiempo, este resultado depende de los recursos disponibles, del proceso de atención y de la categorización de los pacientes atendidos (*case mix*). Uno de los objetivos más difíciles de la actuación médica es el establecimiento de un pronóstico, por lo que a tal efecto se han desarrollado sistemas de evaluación específica que en enfermedades concretas permiten construir grupos homogéneos, como son los propuestos por Ramson para evaluar la pancreatitis aguda, el de Peel para la cardiopatía isquémica y el de Glasgow para el coma (1974) (Anexo 1.1).

Los primeros sistemas introducidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) fueron los relacionados con el traumatismo, tales como el *Trauma Index* (1971), el *Injury Severity Score* (1974) y el *Trauma Score* (1981); pero así mismo, independientemente del diagnóstico, se han ideado sistemas de valoración del rango de alteración fisiológica, que persiguen reflejar el riesgo de fallecimiento.

Estos sistemas de evaluación del estado de gravedad del paciente surgen como consecuencia de una necesidad descriptiva, en un intento de utilizar un lenguaje común que sea válido para todos aquellos que tratan a los mismos enfermos, por lo que su función se basa únicamente en analizar esa descripción.

La evaluación de pacientes críticos permite:

- Realizar estudios de las poblaciones que se atienden en las unidades de medicina intensiva y mejorar la utilización de los recursos.

- Analizar y determinar las necesidades de asistencia de un hospital y/o de un área geográfica, y al mismo tiempo plantear los cuidados intensivos de forma operativa.
- Investigar la capacidad técnica y asistencial de los servicios, así como identificar aquellas formas de tratamiento efectivas, frente a las que no lo son.
- Validar los resultados, al facilitar la comparación de grupos de pacientes.
- Medir la calidad de la asistencia brindada.

Según se ha demostrado, los enfermos más graves son los que requieren mayores atenciones y, por consiguiente, ocasionan un costo económico elevado y una mortalidad muy alta. Por estas razones, entre los pacientes de alto riesgo, alto costo y bajos resultados, tratados en las unidades de medicina intensiva, deberían de seleccionarse los que presenten mayores probabilidades de recuperación.

Para clasificar a los pacientes de cuidados intensivos se han desarrollado, fundamentalmente, dos vías: una basada en las alteraciones fisiológicas que la afección provoca en el enfermo (a mayor alteración fisiológica, mayor estado de gravedad), y otra en las acciones que se realizan en el paciente (esfuerzo terapéutico), partiendo del principio de que, con independencia del diagnóstico, mientras mayor asistencia demanda es porque más grave se encuentra.

Entre los sistemas de valoración global del estado de gravedad del paciente se han ensayado diferentes tipos, a saber: el *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS), el *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS) y el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE).

DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS PARA EL PRONÓSTICO

En 1974, Cullen y Civetta describieron el TISS como un intento para cuantificar el esfuerzo terapéutico aplicado a los pacientes que ingresaban en las UCI (Anexo 1.2). Este sistema se fundamenta en el hecho de que a mayor gravedad del proceso crítico que sufre el enfermo, mayor número de intervenciones terapéuticas se le realizarán, de modo que el valor de la suma de todas ellas será más elevado. Las intervenciones terapéuticas se dividen en cuatro niveles, según su complejidad: a las invasoras les corresponde una puntuación de cuatro y a las menos invasoras de uno, mientras que las intermedias reciben dos o tres puntos, de acuerdo con una lista de intervenciones que fue actualizada en 1983.

Entre los objetivos del sistema figuran:

- Estimar la gravedad de la afección.
- Establecer una relación enfermera/paciente.
- Señalar la oportunidad del egreso del enfermo.
- Evaluar su evolución.

El análisis del TISS permite clasificar a los pacientes en cuatro categorías:

- Clase uno: entre 0 y 9 puntos.
- Clase dos: entre 10 y 19 puntos.
- Clase tres: entre 20 y 29 puntos.
- Clase cuatro: 30 puntos o más. Estos son pacientes sumamente graves, la mayor parte muy inestables, que necesitan cambios frecuentes de indicaciones.

Se clasificaron las 76 intervenciones terapéuticas distribuidas para el TISS (TISS-76) en tres tipos, aunque las dos últimas solo pueden aplicarse en las UCI:

- Medidas de monitorización convencional.
- Técnicas de vigilancia activa.
- Técnicas de tratamiento activo.

El grupo de Cullen y Civetta considera que nueve intervenciones del TISS-76 equivalen a *vigilancia activa* y 17 a *tratamiento activo*, mientras que el de Knaus estima que 22 son clasificables como *tratamiento activo*.

En sentido general, una enfermera es capaz de atender a pacientes clase tres en una relación 1:1, pero los enfermos que alcanzan 40 puntos o más requieren los cuidados de una enfermera altamente calificada (que muchas veces necesitará la ayuda de una auxiliar). El paciente clase dos es el típico de los servicios de cuidados intermedios, por lo cual el rango enferme-

ra/paciente es de 1:2; en tanto que el catalogado como clase uno no precisa comúnmente de cuidados intensivos o intermedios.

El TISS se ha utilizado para:

- Medir el grado de severidad de la enfermedad.
- Medir el uso de cuidados intensivos.
- Optimizar la relación enfermera necesaria por pacientes.
- Calcular el número de camas necesarias para la atención al paciente grave.

Los críticos del TISS-76 han señalado que:

- Este asume que todos los médicos adoptan una conducta similar ante sus pacientes y que la disponibilidad de recursos resulta comparable en las diferentes unidades.
- Su confección lleva tiempo (en dependencia de la experiencia del evaluador consume de 3 a 5 min por paciente).
- Su uso es embarazoso y tal vez aburrido, pues se evalúan procedimientos de enfermería similares con diferente ponderación.
- Los ítem no reflejan siempre, en forma adecuada, las actividades de enfermería del cuidado del paciente.
- No presenta otras actividades de enfermería de importancia profesional o para la organización y el manejo de la UCI.

De todas formas, hasta ahora este método de clasificación ha demostrado su utilidad internacional; algunos autores lo relacionan con los costos y han concluido que cada punto TISS-76 representa \$10 USD por día en una UCI.

El elevado costo del día cama en una UCI, la alternativa que representan las unidades de cuidados intermedios (UCIN) en relación con las UCI y la aparición de sistemas de monitorización flexibles que permitieron su aplicación *bed-side*, hicieron que en 1994 Cullen y colaboradores presentaran el TISS-intermedio para aplicar en unidades de cuidados intermedios (coronarios, posoperatorios no complicados y pacientes de bajo riesgo en monitorización intensiva), así como en salas abiertas (Anexo 1.3). Este sistema permite identificar al paciente moderadamente enfermo que no era bien caracterizado por el TISS-76.

En 1996, la Fundación Europea para la Investigación en Cuidados Intensivos simplificó el TISS-76 y lo convirtió en el TISS-28, que mantiene su poder descriptivo evaluando 28 intervenciones y que

se interpreta en forma similar al anterior (Anexo 1.4). En el TISS-28 se demuestra que el máximo de puntos que una enfermera puede atender es de alrededor de 40 y que cada punto equivale a 10 min de trabajo dedicados al paciente.

El APACHE (1981) es un sistema cuya base de desarrollo se sustenta en la hipótesis de que la gravedad de la enfermedad pueda ser medida mediante la cuantificación del grado de anormalidad fisiológica de múltiples variables. Este enfoque descansa en la observación de que una de las funciones más importantes de las UCI es detectar y tratar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y, por ende, que un sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad debe fundamentarse en la determinación de las alteraciones de estas variables fisiológicas, de manera que resulte independiente de las medidas terapéuticas que se apliquen. Finalmente, este índice ha de ser válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de los hospitales.

William A. Knaus y colaboradores, del Centro Médico de la Universidad "George Washington", utilizaron un proceso de grupos nominales para elegir y dar valor a las variables, según lo establecido por Gustafson y su grupo de trabajo. El APACHE medía 34 variables fisiológicas, cuya suma de puntuaciones ofrecía el llamado *score* fisiológico agudo, en inglés *Acute Physiology Score* (APS).

La valoración de estas puntuaciones se basa en una escala de cero a cuatro puntos. El APS toma el *peor valor* de la variable en las primeras 24 horas del ingreso, por ejemplo: la presión arterial más baja o la frecuencia respiratoria más alta. Este período de 24 horas permite que los resultados de las variables se encuentren disponibles y que el juicio clínico determine su legitimidad. Como el estado de salud alterado crónicamente modifica las posibilidades de supervivencia de los episodios agudos, el APACHE original incorporaba un sistema para su evaluación mediante cuatro letras (A, B, C y D), que iban desde el rango excelente de salud hasta el de insuficiencia grave de órganos, pero resultaba tan complejo que tuvo que ser modificado.

El APACHE II simplificó, en 1985, lo propuesto inicialmente y agregó especificaciones para el porcentaje correspondiente a la evaluación de la condición crónica de salud (Anexo 1.5). El total de variables medidas se redujo a 12, por cuanto es el menor número que refleja las alteraciones fisiológicas sin perder la precisión estadística.

Del APACHE original se mantuvieron nueve medidas, se aumentó el valor conferido a la escala Glasgow del coma, la presencia de insuficiencia renal aguda duplica el valor de la creatinina sérica y se valora la diferencia alvéolo arterial de oxígeno $[P(A-a)O_2]$ en lugar de la PaO_2 si la FiO_2 excede de 0,50. El APACHE II incluye la valoración de la edad, que no tomaba en cuenta el APACHE I, y elimina los estados crónicos evaluados como A, B y C, excepto el D. Los valores no obtenidos de una variable se considerarán normales y se ponderan como cero.

El análisis del APACHE II puso de manifiesto que las urgencias médicas y quirúrgicas entrañan un riesgo de muerte mucho mayor que las operaciones electivas. Solo se consideran como pacientes quirúrgicos posoperatorios los trasladados directamente de la unidad quirúrgica a la UCI, mientras que todos los restantes son *no* operatorios. Esto hace que las urgencias médicas y quirúrgicas con disfunción crónica grave reciban cinco puntos adicionales, y las quirúrgicas electivas, solamente dos.

La puntuación máxima posible del APACHE II es de 71, pero en ocasiones excepcionales se sobrepasa 55. Es oportuno recordar que ni el APACHE II ni ningún otro sistema de valoración pronóstica se estableció para determinar pronósticos individuales de mortalidad, sino de grupos; pero de todos modos, el sistema ha superado las condiciones de elección de un código universal sencillo, aceptable e interutilizable, y ha sido validado posteriormente. Quizá por ello es hoy en día el más utilizado de los sistemas de evaluación de la gravedad conocidos, a pesar de no recomendarse su aplicación en quemados ni en pacientes con cirugía cardiovascular.

El uso del sistema APACHE posibilita:

- Clasificar grupos de pacientes de acuerdo con la gravedad de la afección, lo cual permite evaluar las nuevas intervenciones y conductas terapéuticas que realmente modifican la mortalidad o la eficacia del tratamiento.
- Determinar grupos de enfermedades con bajo riesgo de muerte para los pacientes, quienes no necesitan de cuidados intensivos.
- Con el APACHE II se puede precisar, mediante la evaluación periódica del enfermo, su mejoría o empeoramiento, sobre la base de la puntuación obtenida y su pronóstico de mortalidad.

En estos momentos se cuenta con el APACHE III, presentado en diciembre de 1991, que resulta muy

similar al II, pero que incorpora la valoración de la procedencia, así como dos nuevas variables (serina y bilirrubina), y ofrece ecuaciones para la valoración de los días subsiguientes al ingreso. Desdichadamente las ecuaciones para la predicción de mortalidad a las 24 horas y en los días subsiguientes, son propiedad del APACHE *Medical Systems* y no se encuentran disponibles para su utilización por la comunidad médica internacional.

El SAPS fue elaborado por Jean Roger Le Gall, del hospital "Henri Mondor" en Francia (1983), antes de que Knaus obtuviese el APACHE II. Se basa en una puntuación entre cero y cuatro, de únicamente 14 variables de condición obligatoria en todo paciente estudiado, entre las que figura la edad, y constituye una "simplificación" del estado fisiológico, porque puede llevarse a cabo cualquier día y en forma retrospectiva. En la evaluación de estas variables se asigna un valor fijo de tres puntos a los pacientes ventilados y en ellos no se toma en consideración la frecuencia respiratoria.

Este sistema, al igual que el APACHE, evalúa el *peor valor* que se obtiene en las 24 horas siguientes al ingreso en la UCI, por lo que pueden presentarse nuevos elementos capaces de modificar el pronóstico y provocar la muerte de pacientes con bajas puntuaciones. Los valores no obtenidos de una variable se consideran normales y se ponderan como cero.

No existen valores para transformar el resultado de las puntuaciones en pronóstico de mortalidad, por lo cual hay que ceñirse a los resultados ofrecidos por Le Gall y clasificar a los pacientes en médicos, quirúrgicos urgentes y quirúrgicos electivos, a fin de poder aplicar la tabla de mortalidad del anexo 1.6.

En 1993 se presentó la actualización del SAPS como resultado del análisis de 13 152 pacientes de 137 UCI (*European and North American Study of Severity Systems*), donde no se consideraron los menores de 18 años, los quemados, los pacientes coronarios y los sometidos a cirugía cardiovascular.

El SAPS II incluye 12 variables fisiológicas, la edad, el tipo de ingreso (médico, quirúrgico programado o urgencia quirúrgica) y tres enfermedades subyacentes (SIDA, neoplasia hematológica y cáncer metastásico). Sus resultados demuestran que es superior al SAPS original y que cuenta con buena discriminación y calibración (Anexo 1.7).

El PRIMS (*Pediatric Risk of Mortality Score*) fue desarrollado por Pollack, Ruttiman y Getson en 1988, siguiendo la misma filosofía de los sistemas APACHE

y SAPS. Evalúa 14 variables por rangos y, sobre la base de ellas, aplica una ecuación de regresión logística que permite el cálculo de la mortalidad en las UCI pediátricas (Anexo 1.8). También fue actualizado en 1996 (PRIMS III), pero desafortunadamente sus ecuaciones son propiedad privada, como sucedió con el APACHE III, y tampoco está disponible para ser utilizado por la comunidad médica internacional.

En 1985 Stanley Lemeshow y el intensivista Daniel Teres (Massachusetts) presentaron un nuevo método de estimar la mortalidad que no se basaba en la alteración del estado fisiológico, sino que desarrollaba un modelo de regresión logística múltiple que evaluaba la presencia o no de eventos, sobre la base de una respuesta dicotómica (sí o no).

Cada variable se pondera con un coeficiente y esto permite obtener una probabilidad de muerte (*Mortality Prediction Models* o MPM). Inicialmente ofrecía un modelo para evaluar el riesgo de muerte al ingreso (MPM₀) y a las 24 horas de estadía en la UCI (MPM₂₄), pero en 1988 se le añadieron los modelos para evaluar riesgo de muerte a las 48 (MPM₄₈) y 72 horas (MPM₇₂).

Este sistema se renueva en 1993 en el *European and North American Study of Severity Systems* y se obtiene el MPM II que ofrecemos en el anexo 1.9.

Tanto el SAPS II como el MPM II incorporaron en, 1995, ecuaciones específicas para la sepsis severa. Los parámetros empleados en cada uno de los sistemas son los señalados en los anexos.

El APACHE, el SAPS, el PRIMS y el MPM fueron designados específicamente para clasificar a los pacientes en grupos, por lo que no deben ser utilizados para pronósticos individuales o tomar decisiones terapéuticas.

Como el medio de la UCI no es estático, los modelos para el pronóstico de gravedad deben actualizarse con periodicidad para que reflejen:

- El cambio en la tecnología.
- Las nuevas prácticas introducidas.
- Los cambios en la población atendida.

Para decidir cuál es el mejor modelo que se debe aplicar en nuestro medio particular, debemos evaluar su calibración y discriminación; se entiende por *calibración* el grado de exactitud entre el número de fallecidos pronosticado por el sistema en los subgrupos de pacientes y el real (bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow), mientras que *discriminación* es la capacidad de predecir los pacientes que egresarán vivos o fallecidos (curva ROC).

Estos sistemas han sido aplicados en UCI/UCIN, tanto en el ámbito nacional como internacional, y garantizan la determinación de un pronóstico bastante acertado. En nuestro medio los hemos utilizado en las unidades de cuidados intensivos, intermedios y en las unidades de cuidados intensivos emergentes por medio de un programa de computación, así como en cuidados coronarios.

Se conoce como riesgo de mortalidad ajustado al producto de dividir la mortalidad real entre la pronosticada. Lo ideal sería que el producto fuese igual a 1,0, ya que los resultados superiores (mayor mortalidad que la pronosticada) o inferiores (menor mortalidad que la pronosticada) obligarían a investigar sus causas. Constituye un método sencillo de comparar nuestros resultados con la media internacional.

De todas formas, como bien especifica Knaus, los estimados de mortalidad obtenidos con estos sistemas, no son más que eso: estimados, por lo que la aplicación de los cuidados intensivos a un paciente necesita no solo de un juicio clínico, sino de la integración objetiva y cuidadosa de los datos disponibles con otras informaciones relevantes, entre ellas: la reacción individual y los deseos del enfermo y su familia.

Según refiere Abizanda: "No disponemos aún de un sistema de evaluación que nos permita estudiar a todos los pacientes que atendemos en condiciones de absoluta fiabilidad. Las necesarias exigencias de interutilidad, uso de variables repetibles y no sofisticadas, la objetividad necesaria y la ineludible capacidad de ser utilizada por todos y cada uno de los especialistas en unidades de cualquier tecnología, no se han satisfecho al ciento por ciento por los sistemas de que disponemos, pero ahí están, y la interrogante sigue abierta. Solo la realización de estudios amplios, multicéntricos, de poblaciones amplias, desde el punto de vista diagnóstico y numérico, nos proporcionará la base teórica y la comprobación práctica necesarias para adoptar aquel método que, si no perfecto, sea lo suficientemente bueno y fiable para permitirnos tomar decisiones."

ESCALAS PARA EVALUAR EL TRAUMATISMO

La aplicación principal de las escalas de traumatismo es la de evaluar la composición del grupo de pacientes afectados por la entidad y la de ofrecer un pronóstico. Entre las más frecuentemente utilizadas

se encuentra el *Trauma Injury Severity Score* (TRISS), que se basa en aspectos anatómicos y en medidas fisiológicas de la gravedad de la lesión, la edad y el tipo de lesión (cerrada o penetrante).

TRISS. Esta escala, desarrollada por Champion en 1983, combinaba el *Trauma Score* (TS), el *Injury Severity Score* (ISS), la edad y el tipo de traumatismo, lo que logra caracterizar al paciente traumatizado y ofrecer un pronóstico de supervivencia basado en una función logística (Anexo 1.10).

En 1989 se sustituyó el *Trauma Score* por el *Revised Trauma Score* (RTS), lo que incrementó su exactitud predictora de la supervivencia y su confiabilidad. Actualmente, el TRISS se calcula con los datos al ingreso del RTS, los diagnósticos finales del ISS, la edad del paciente y el tipo de traumatismo (cerrado o penetrante).

La edad pondera como cero en menores de 55 años y como uno en los restantes. Los valores de b_1 y b_2 se ofrecen en el anexo 1.11.

Un RTS menor de 11 puntos indica la necesidad de enviar al paciente a un centro para traumatismo o a un hospital que categorice como tal.

ESCALAS PARA EVALUAR LA DISFUNCIÓN MÚLTIPLE DE ÓRGANOS

En muchas oportunidades, la causa del fallecimiento del paciente en las UCI no es la que originó su ingreso, sino que es debida a un síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO). Esta entidad se desarrolla en el 15 % de los ingresos de la UCI, es la causa de muerte de hasta el 80 % de los fallecidos y constituye uno de los motivos principales de incremento de los costos, tanto en fallecidos como en egresados vivos.

Es el resultado de la falla de dos o más sistemas orgánicos que amenacen la homeostasis general, y entre sus causas encontramos la infección, la lesión por traumatismo o quemadura, algunas entidades inflamatorias no infecciosas, la isquemia, la exposición a toxinas y la activación del sistema inmune.

Está demostrado que la mortalidad en la UCI se relaciona con el número de sistemas orgánicos en disfunción y con el grado de disfunción orgánica de los sistemas afectados, lo que ha permitido establecer categorías numéricas para ello. Estas escalas o sistemas de evaluación permiten elaborar un pronóstico, distribuir recursos, describir los cambios en el estado clínico y evaluar el efecto de la terapéutica.

Metodológicamente, a este tipo de sistemas se le exige que sean *válidos* (midan lo que en realidad se desea medir), *reproducibles* (ofrezcan el mismo resultado siempre que se mida en idénticas condiciones en el mismo paciente o en diferentes) y *con capacidad de respuesta* (detecten los cambios significativos que se produzcan).

En su aplicación se recomienda:

- Solo la utilización de los valores posreanimación de dicha variable.
- El valor de la variable debe ser *representativo de ese día* en vez de ser el peor valor del día. Es mejor tomar el valor de la variable en un momento determinado del día (por ejemplo: el primer valor del día).
- Los valores no obtenidos de una variable se considerarán normales y se ponderan como cero. Si la evaluación se realiza diariamente, se pueden utilizar los resultados del día anterior de la variable no medida.

Los más utilizados son:

- *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS): elaborado en Canadá y presentado en 1995 por John C. Marshall y colaboradores. Evalúa los seis sistemas fundamentales (respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, neurológico y hematológico), según lo establecido en el anexo 1.12. Para la evaluación cardiovascular utiliza la frecuencia cardíaca ajustada a la presión (*pressure adjusted*

heart rate), que se calcula mediante la fórmula: frecuencia cardíaca por PVC/presión arterial media. Se aplica al ingreso y diariamente, para evaluar en el tiempo el número y el grado de disfunción orgánica. La puntuación máxima de este sistema es de 24. *Grosso modo*, los pacientes con puntuación cero no presentan mortalidad, mientras que con 9 a 12 puntos la mortalidad es de alrededor del 25 %; con 13 a 16 puntos, de alrededor del 50 %; con 17 a 20 puntos, de alrededor del 75 % y del 100 % en las superiores a 20 puntos.

- *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS): elaborado en Francia, en 1996, por Jean Roger Le Gall, evalúa los mismos sistemas orgánicos que el MODS, pero ofrece alternativas de variables en los sistemas cardiovascular, renal, hepático y hematológico para realizar una mejor evaluación. Se utiliza a las 24 horas en la UCI y permite establecer un pronóstico de mortalidad (Anexo 1.13). La puntuación máxima de este sistema es de 22.
- *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA): confeccionado en Bélgica por Jean Louis Vincent, en 1996, evalúa los mismos sistemas orgánicos mencionados. Solo ofrece alternativa de variable para utilizar en el sistema renal (Anexo 1.14). Se aplica al ingreso y diariamente, con el fin de ver en el tiempo el número y el grado de disfunción orgánica. La puntuación máxima en este sistema es de 24.

Tabla 1.6. Diferentes definiciones para las puntuaciones de las escalas SDMO y SOFA en función del tiempo

Puntuación	Definición
Puntuación al ingreso	Suma de los valores de las variables en el primer día en la UCI
Puntuación diaria	Suma de los valores de las variables para cada día en la UCI
Puntuación acumulada	Suma de los peores valores diarios de cada variable, hasta el día que se analiza. Refleja el agravamiento de un sistema y el deterioro clínico ocurrido desde el ingreso en la UCI
Puntuación agregada	Es la suma del peor valor de cada variable durante toda la estadía en la UCI. Debe ser similar a la puntuación acumulada en el último día en la UCI
Δ de puntuación	Diferencia entre la puntuación agregada o la acumulada y la puntuación al ingreso. Expresa el deterioro de la función orgánica en un período
Puntuación ajustada a la mortalidad	Es la puntuación obtenida multiplicada por 100 y dividida entre el máximo de puntos del sistema utilizado en el fallecido. Es un indicador de morbilidad/mortalidad durante la estancia en la UCI

Para el cálculo de los valores de las escalas o sistemas SDMO y SOFA deben usarse las ponderaciones que aparecen en la tabla 1.6.

ESCALAS DE SEDACIÓN

En las unidades de medicina intensiva son necesarios los sedantes y los analgésicos para disminuir el dolor y el disconfort provocados por la cirugía, el traumatismo y las intervenciones terapéuticas. Los médicos que han sido atendidos en la UCI describen la aspiración traqueal como algo amenazador y doloroso, mientras que otras intervenciones tales como la canulación vascular, el cambio de vendajes y otras rutinas del personal de enfermería, son también dolorosas.

Para que la mayor parte de los pacientes toleren la ventilación artificial mecánica se hace necesario el uso de sedantes, lo que al mismo tiempo disminuye las posibilidades de autoextubación. Los pacientes con situaciones marginales con la oxigenación también se benefician con el uso de estas drogas, ya que al disminuir la actividad simpática, disminuye el consumo de oxígeno, y tiende a equilibrarse la relación entre el transporte y el consumo de este gas.

Aunque no existen estudios aleatorios que evalúen la morbilidad y la mortalidad de los resultados por su uso, los sedantes alivian el sufrimiento innecesario.

Sin embargo, la administración excesiva de sedantes provoca hipotensión arterial y suprime el estímulo respiratorio. La terapéutica moderna con la ventilación artificial mecánica, se basa en la relación armónica entre el ventilador y el paciente, y está demostrado que la presencia del estímulo respiratorio reduce el tiempo de ventilación y las complicaciones de esta técnica. Sin su presencia, se incrementan el tiempo de destete, la estancia y los costos.

La hipotensión arterial por sedantes puede comprometer la perfusión hística, y las drogas vasoactivas que utilizemos para corregirla pueden incrementar el riesgo de provocar arritmias o vasospasmo. Por otra parte, la sedación excesiva interfiere con la monitorización y el diagnóstico neurológico.

Por todo ello es que debemos individualizar la dosis del sedante a las necesidades del paciente, pero esto varía ampliamente entre pacientes por las diferencias metabólicas y farmacodinámicas. Por tal motivo se han elaborado distintos métodos de monitorización de la sedación que comprenden:

– Monitorización de variables fisiológicas.

- Monitorización de las concentraciones séricas de las drogas.
- Métodos neurofisiológicos.
- Sistemas de puntuaciones clínicas.

Los tres primeros no se utilizan universalmente por ser poco prácticos, engorrosos de interpretar o de elevado coste económico, por lo que en los últimos 25 años se han desarrollado diferentes métodos en el último. Se basan en el principio de que estén constituidos por elementos fáciles de recolectar y de ponderar, y que el nivel de severidad esté reflejado por estos números. No deben de confundirse con la escala Glasgow del coma.

Los más utilizados son:

- Escala Ramsay de sedación: desarrollada en 1974 como herramienta investigativa para cuantificar el nivel de sedación proporcionado por un anestésico de tipo esteroide que se investigaba. Consta de dos niveles: uno para el paciente despierto y otro para el dormido; el objetivo es alcanzar un nivel de dos o tres, que puede incrementarse durante los períodos en que el paciente está sometido a estímulos intensos. Se muestra en el anexo 1.15. Es la escala más popular, pero presenta limitaciones para objetivar la situación en el paciente agitado, en el excesivamente sedado y en el tratado con relajantes musculares.
- Escala *Cambridge* de sedación: también conocida como de *Addenbrooke*; se desarrolló en 1992 como variante de la Ramsay y se muestra en el anexo 1.16. Se diseñó específicamente para el ambiente de la UCI. Si no hay respuesta al estímulo verbal se evalúa el nociceptivo de la aspiración traqueal. El evaluador puede señalar si el paciente se encuentra despierto o paralizado.
- Escala de sedación de los *UCL Hospitals*: es una variante de la *Cambridge*, elaborada en 1997 (Anexo 1.17). En ella reemplazan la respuesta a la aspiración traqueal por la respuesta a la movilización o a los estímulos nociceptivos. Resulta didáctica por sus valores positivos (poco sedado) y negativos (más sedado), por lo que debe tratarse de mantener un valor cercano a cero. El evaluador puede señalar si el paciente se encuentra despierto o paralizado.
- Escala *Newcastle* de sedación: evalúa la respuesta ocular y a los procedimientos, la tos y la respiración (Anexo 1.18). La puntuación total obtenida es la que permite clasificar el nivel de sedación alcanzado.
- Escala de evaluación de sedación/analgésia por el observador (OAA/S): evalúa la respuesta al llamado verbal, el lenguaje, la expresión facial y el aspecto ocular (Anexo 1.19). En ella, el nivel uno corresponde al

paciente despierto y alerta, mientras que el cinco corresponde al paciente próximo al nivel anestésico. Permite un buen nivel discriminativo, pero su implementación clínica resulta algo confusa.

En general, estos sistemas son fáciles de interpretar, de rápida obtención, no resultan específicos para una droga y ofrecen una información válida acerca del nivel de sedación con un solo número.

La limitante de todo este tipo de sistemas es que no diferencian entre la alteración de la conciencia provocada por el sedante y la debida a la enfermedad del paciente o a un componente depresivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abizanda CR et al. Comparación de APACHE II y SAPS como indicadores pronósticos. *Med Intens* 1990;4(6):259-263.
- _____. Niveles de gravedad de los pacientes ingresados en una UCI. Resultados de la aplicación del sistema APACHE. *Med Intens* 1982;6:185-190.
- Abizanda CR. Valoración del paciente crítico. En: Tratamiento del paciente crítico. Avances. 1ra Ed, Cap 27, Barcelona: Ed. Científico Médica, 1987; 503-520.
- Bernard G. Quantification of organ dysfunction: Seeking standardization. *Crit Care Med* 1998;26(11):1767-1768.
- Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating Trauma Care: The TRISS Method. *J Trauma* 1987;27:370-378 o <http://www.trianalytics.com/>
- Castillo VA. Valoración de los pacientes en estado crítico. *Medicina Crítica y Terapéutica Intensiva Actual* 1987;289-363.
- Cerdá UM. Optimización de la medicina intensiva. *Med Intens* 1986;10(1):17-23.
- Chang RWS, et al. Predicting death among ICU patients. *Crit Care Med* 1988;16(1):34-42.
- Cullen DJ, JM Civetta, et al. Therapeutic intervention scoring system. A method for quantitative comparison of patients. *Crit Care Med* 1974;2:57-60.
- Cullen DJ, Kenna R. TISS Update 1983. *Crit Care Med* 1983;11:1-3.
- Cullen DJ, Nemeskal AR, Zaslavsky AM. Intermediate TISS: A new Therapeutic Intervention Scoring System for non-ICU patients. *Crit Care Med* 1994;22(9):1406-1411.
- Cullen DJ. Indicators of intensive care in critical ill patients. *Crit Care Med* 1977;5:173-179.
- De Jonghe B, Cook D, Appere de Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Int Care Med* 2000;26:275-285.
- Detriche O, Berré J, Massaut J, Vincent JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the ICU. *Brit J Anaest* 1999;83(5):698-701.
- Dragsted L, et al. Interhospital comparisons of patient outcome from intensive care: Importance of lead-time bias. *Crit Care Med* 1989;17(5):418-422.
- Durainaj L. Hospital volume-outcome relationship among medical admissions to ICUs. *Chest* 2005; 128(3): 1682-1689.
- Gointein KJ, et al. Scoring system to assess disease severity in children. *Int Care Med* 1985;11:20-25.
- Gosling P. Mortality prediction at admission to intensive care: a comparison of microalbuminuria with acute physiology scores after 24 hours. *Crit Care Med* 2003; 31(1): 98-103.
- Graham PL. Prediction of risk of death using 30-days outcome: a practical end point for quality auditing in Intensive Care. *Chest* 2004; 125(4): 1458-1466.
- Hooper VD, George-Ray B. Sedation in the critically ill patient. *Crit Care Nurs Clin N Am* 1997;9(3):395-410.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, Bergner E, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalised patients. *CHEST* 1991;100(6):1619-1636.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-830.
- Knaus WA, et al. APACHE: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591.
- Le Gall JR, et al. Factors related to outcome in intensive care: French multicenter study. *Crit Care Med* 1989;17(4):305-308.
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction Score. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996;276(10):802-810.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillar J, Rué M, et al. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *JAMA* 1995;273(8):644-650.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270(24):2957-2963.
- Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12(11):975-977.
- Lemeshow S, et al. A comparison of methods to predict mortality of intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1987;15(8):715-722.
- Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, Rué M. Mortality probability model for patients in the intensive care unit for 48 and 72 hours. A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1994;22(9):1351-1358.
- Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med* 1988;16(5):470-477.
- Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993;270(20):2478-2486.
- Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985;13(7):519-525.
- López MA. Niveles de gravedad y asistencia en cuidados intensivos. Un estudio interhospitalario. *Rev Clin Esp* 1985;1:178.
- Luce John. Approach to the patient in a Critical Care Setting. In: Cecil Textbook of Medicine 2004. 22nd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia; 587.
- Marik PE, Varon J. Severity scoring and outcome assessment. *Crit Care Clin* 1999;15(3):633-646.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-1652.

- Metnitz PGH, Moreno RO, Alemeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda Campos R, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M and Le Gall JR. SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1. Objectives, methods and cohort descriptions. *Inte Care Med* 2005; 31(10): 1336-1344.
- Moreno RO, Metnitz PGH, Alemeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda Campos R, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M and Le Gall JR. SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2. Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Int Care Med* 2005; 31 (10): 1345-1355.
- Nicolas F, Le Gall JR, et al. Influence of patient's age on survival level of therapy and length of stay in ICU. *Int Care Med* 1987;13(1):9-13.
- Olivera Fajardo D, Iraola Ferrer MD, Álvarez Li FC, Nieto Prendes PR, Águila Melero O. Factores pronósticos para la mortalidad en la peritonitis. URL disponible en www.united.edu/cimc2000/abstracts/015/Fajardoabst.htm. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Pérez Falero RA, Cardentey Pereda AL, Bermejo Sánchez JC, Arenas Rodríguez I, Márquez Romero S. Factores pronósticos del trauma craneoencefálico. URL disponible en <http://neuro99.sld.cu/text/Factorespronost.htm>. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttiman UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24(5):743-752.
- Pollack MM, Ruttiman UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16(11): 1110-1116.
- Reis Miranda D, de Rijk A, Schaufel W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items—Results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24(1):64-73.
- Rocha JF, et al. Diez años de atención al paciente crítico (II). Utilidad del APACHE II y riesgo de muerte como índices pronósticos. *Rev Finlay* 1990;4(1):80-85.
- Rocker G. Clinical predictors of Intensive Care Unit mortality. *Crit Care Med* 2004; 32(5): 1149-1154.
- Ruttiman UE, et al. Dynamic assessment of severity of illness of pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 1986;14(3):215-221.
- Taylor SL. A comparison of the Ranson, Glasgow and APACHE II Scoring Systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189(2): 219-222.
- Teres D, Lemeshow S. Why severity models should be used with caution? *Crit Care Clin* 1994;10(1):93-110.
- Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin* 1998;16(2):353-366.
- Vincent JL, Mendonça, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM Sprung CL, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-1800.
- Wagner DP, Knaus WA, Draper EA. Identification of low risk monitor admissions to medical/surgical ICU's. *Chest* 1987;92(3):423-427.
- Zimmerman JE, Junker CD, Becker RB, Draper EA, Wagner DP, Knaus WA. Neurological intensive care admissions: Identifying candidates for intermediate care and the services they receive. *Neurosurg* 1998;42(1):91-102.
- Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA, Williams JF, Kolakowski D, Draper EA. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units. *CHEST* 1995;108(2):490-499.

ANEXOS

Anexo 1.1. Escala del coma de Glasgow

Mejor respuesta ocular:

	Puntos
Abre los ojos espontáneamente	4
Abre los ojos al estímulo verbal	3
Abre los ojos al dolor	2
No abre los ojos	1

Mejor respuesta verbal:

Orientada	5
Confusa	4
Inapropiada	3
Incomprensible	2
No responde	1

Mejor respuesta motora:

Cumple órdenes	6
Respuesta localizada	5
Respuesta inespecífica	4
Respuesta en flexión	3
Respuesta en extensión	2
No responde	1

Recomendaciones:

1. Obtenga un Glasgow inicial entre 1 y 2 horas después de la lesión
2. Evite evaluar mientras no se resuelvan la hipotensión y la hipoxia
3. Utilice una ponderación de 1 para la respuesta ocular del paciente con marcado edema periorbitario
4. Adhiérase estrictamente a las definiciones de la escala
5. Posponga la evaluación hasta 20 o 30 minutos después de terminada la vida media del sedante o relajante utilizado
6. Registre una puntuación de 15 en el paciente en quien no se pueda realizar la evaluación o en el que no se pueda suspender el sedante o el relajante utilizado

Intervenciones de cuatro puntos:

1. Paro cardiaco, cardioversión eléctrica o ambos (48 horas)
Puntea por dos días después del paro cardiaco más reciente
2. Ventilación controlada con o sin PEEP:
Esto no significa IMV, que es una intervención de tres puntos, sino que independientemente del mecanismo interno del ventilador, todas las necesidades ventilatorias del paciente están siendo suministradas por la máquina. La ventilación espontánea del enfermo es irrelevante, ya que el ventilador provee todo el volumen minuto ventilatorio necesario
3. Ventilación controlada con uso de relajantes musculares
Por ejemplo: cloruro de d-tubocurarina, pancuronium (pavulón-arduan)
4. Taponamiento de várices mediante sonda de balón
Uso de sonda de Sengstaken Blakemore o de Linton, por sangramiento gastroesofágico
5. Perfusión arterial continua
Infusión de Pitresín por vías IMA, SMA, o catéter arterial gástrico para controlar el sangramiento gastrointestinal u otra solución intraarterial. Esto no incluye el «lavado arterial» estándar de 3 mL/hora heparinizado, para mantener permeable el catéter
6. Catéter en arteria pulmonar
7. Marcapaso auricular o ventricular
Marcapaso activo, inclusive en marcapaso de larga fecha
8. Hemodiálisis en pacientes hemodinámicamente inestables:
Abarca los dos primeros baños de una diálisis de urgencia, así como la diálisis crónica en pacientes cuya situación médica hace la diálisis inestable
9. Diálisis peritoneal
10. Hipotermia inducida (menor de 33°C)
11. Transfusión presurizada
12. Protección gástrica
13. Monitorización de presión intracraneal
14. Transfusión de plaquetas
15. Contrapulsación intraaórtica
16. Procedimientos quirúrgicos urgentes en las últimas 48 horas:
Puede incluir los procedimientos iniciales operatorios de urgencia, que contempla exámenes diagnósticos como la angiografía y la tomografía axial computarizada, entre otros
17. Lavados gástricos por sangramiento digestivo
18. Broncoscopia o endoscopias de urgencia
19. Perfusión de fármacos vasoactivos (dos o más simultáneamente)

Intervenciones de tres puntos:

1. Nutrición parenteral EV (incluye líquidos por falla cardiaca, renal o hepática)
2. Apoyo con marcapaso
3. Drenaje torácico
4. Ventilación mandatoria, IMV o asistida
El paciente cubre algunas de sus propias necesidades ventilatorias
5. CPAP
6. Infusión concentrada de potasio por catéter central
7. Intubación nasotraqueal u orotraqueal
No puntea diariamente. El enfermo debe haber sido intubado en UCI o UCIM (electivo de urgencia) en las 24 horas previas
8. Aspiración endotraqueal a ciegas
9. Balance metabólico complejo (ingresos-egresos frecuentes)
Medida de ingresos-egresos por encima de los establecidos en 24 horas. Ajustes frecuentes de ingresos según el total de egresos

10. Múltiples estudios urgentes, hemogasometrías o de coagulación (más de 4 variables)
11. Perfusión frecuente de hemoderivados (más de 5 unidades en 24 h)
12. Medicación endovenosa en bolos no programados
13. Perfusión de un fármaco vasoactivo
14. Perfusión continua de antiarrítmicos
15. Cardioversión por arritmia (no desfibrilación)
16. Manta hipotérmica
17. Línea arterial
18. Digitalización de urgencia (48 horas)
19. Medición de gasto cardiaco (cualquier método)
20. Diuresis forzada por sobrecarga hídrica o edema cerebral
21. Tratamiento activo de alcalosis metabólica
22. Tratamiento activo de acidosis metabólica
23. Toracentesis, paracentesis o cardiocentesis de urgencia
24. Anticoagulación activa (48 horas)
Incluye dextrán
25. Flebotomía por sobrecarga de volumen
26. Cobertura con más de dos antibióticos
27. Tratamiento de convulsiones o encefalopatía metabólica (48 h)
28. Tracción ortopédica compleja
Por ejemplo: Marco de Stryker, CircoElectric

Intervenciones de dos puntos:

1. Medición de PVC
2. Dos o más catéteres centrovenosos o periféricos
3. Hemodiálisis en pacientes estables
4. Traqueostomía reciente (48 horas)
5. Respiración espontánea a través de entubación o traqueostomía
6. Alimentación gastrointestinal
7. Reposición de pérdida excesiva de líquidos
Reposición de líquidos claros (no hemáticos) por encima o debajo del mantenimiento indicado
8. Quimioterapia parenteral
9. Signos neurovitales horarios
10. Múltiples cambios de vendajes
11. Perfusión EV de Pitresin

Intervenciones de un punto:

1. Monitorización electrocardiográfica
2. Signos vitales horarios
3. Canalización venosa periférica (1)
4. Anticoagulación crónica
5. Balance hidromineral cada 24 h (estándar)
6. Exámenes urgentes de sangre
7. Medicación endovenosa intermitente programada
8. Cambio rutinario de vendajes
9. Tracción ortopédica estándar
10. Cuidados de traqueostomía
11. Tratamiento de la úlcera por decúbito
Debe tener una úlcera por decúbito. Excluye la terapéutica preventiva
12. Sonda urinaria
13. Oxigenoterapia complementaria nasal o por mascarilla
14. Antibióticos EV (2 o menos)
15. Fisioterapia torácica
16. Irrigaciones extensas, empaquetamiento, desbridamiento de heridas, fístulas o colostomías
17. Descompresión gastrointestinal por sonda
18. Alimentación venosa periférica con lípidos

Anexo 1.3. TISS intermedio

Intervenciones de cuatro puntos:

1. Paro cardíaco en las últimas 48 horas
2. Ventilación mecánica
3. Broncoscopia / Endoscopia de urgencia
4. Marcapaso transitorio
5. Implante de marcapaso en las últimas 48 horas
6. Inicio de tratamiento hemodialítico
7. Inicio de diálisis peritoneal
8. Infusión de sangre presurizada
9. Infusión de plaquetas
10. Cirugía de urgencia en las últimas 24 horas
11. Lavado gástrico por sangramiento digestivo alto agudo
12. Escala Glasgow del coma cada 1 o 2 horas
13. Infusión de más de una droga vasoactiva
14. Cardioversión
15. Inicio de toma múltiple de cultivos (debe incluir sangre)
16. Aislamiento
17. Inmovilización en 4 puntos
18. Trocar para pericardiocentesis
19. Desfibrilador cardíaco automático interno
20. Trombólisis
21. Vaina arterial

Intervenciones de tres puntos:

1. Nutrición por catéter central
2. CPAP
3. Infusión concentrada de cloruro de potasio (40 mEq/100 mL)
4. Entubación
5. Aspiración endotraqueal a ciegas
6. Balance de ingresos / egresos cada 6 u 8 horas
7. Múltiples muestras de urgencia (más de 1)
8. Infusión frecuente de hemoderivados (3 o más unidades en 24 horas)
9. Terapéutica EV no programada
10. Infusión de una (1) droga vasoactiva
11. Infusión antiarrítmica continua
12. Manta de hiper/hipotermia
13. Catéter arterial

14. Digitalización en las últimas 48 horas
15. Terapéutica diurética EV, inicio de tratamiento diurético oral o cambio de diurético oral
16. Terapéutica anticoagulante EV (heparina, dextrán)
17. Tratamiento de convulsiones/encefalopatías agudas
18. Terapéutica ortopédica compleja/cama de cuidados especiales
19. Signos vitales horarios/chequeo de procedimientos (*check list*)
20. Desfibrilador cardíaco interno automático ya implantado
21. Manejo del diabético (evaluación de glucosuria + insulino terapia por escala)
22. Realización seriada de EKG/Determinación de isoenzimas
23. Traqueostomía en las últimas 48 horas
24. Diálisis peritoneal crónica

Intervenciones de dos puntos:

1. Monitorización EKG/Telemetría
 2. EKG de 12 derivaciones no programado
 3. Signos vitales cada 2 a 4 horas
 4. Presión venosa central
 5. Escala Glasgow del coma cada 4 horas
 6. Oximetría de pulso
 7. Dos catéteres EV
 8. Drenaje torácico por tubo
 9. Marcapaso ya implantado (crónico)
 10. Hemodiálisis
 11. Antibióticos EV (más de uno)
 12. Ventilación espontánea por máscara de traqueostomía/pieza en T
 13. Nutrición gastrointestinal
 14. Reposición de pérdidas líquidas excesivas
 15. Quimioterapia EV
 16. Cambios múltiples de vendajes
 17. Minitraqueostomía
 18. Oxígeno por máscara/cánula
 19. Fisioterapia de tórax formal
 20. Aminofilina/Teofilina EV
 21. Sedación continua EV/Anestesia controlada por el paciente
-

Anexo 1.4. TISS-28

	Puntos
Actividades básicas	
1. Monitorización estándar. Signos vitales horarios, registro y cálculo del balance hídrico normal	5
2. Laboratorio. Investigaciones bioquímicas y microbiología	1
3. Terapéutica simple. Intravenosa, intramuscular, subcutánea y/u oral (Ej. Por sonda gástrica)	2
4. Terapéutica múltiple intravenosa. Más de un medicamento en dosis única o administración continua	3
5. Cambio rutinario de vendajes. Cuidados y prevención de la úlcera por decúbito	1
6. Cambio frecuente de vendajes. Al menos una vez por turno de enfermería o cuidado complejo de heridas	1
7. Cuidado de drenajes. Todos, excepto por sonda gástrica	3
Soporte ventilatorio	
1. Cualquier forma de ventilación mecánica con/sin PEEP, con/sin relajantes musculares o CPAP	5
2. Soporte ventilatorio suplementario. Ventilación espontánea en paciente entubado, administración de oxígeno por cualquier método excepto si está en ventilación mecánica	2
3. Cuidados de la vía aérea artificial. Entubación endotraqueal o traqueostomía	1
4. Tratamiento para mejorar la función pulmonar. Fisioterapia torácica, espirometría de incentivo, aerosolterapia, aspiración endotraqueal	
Soporte cardiovascular	
1. Terapéutica vasoactiva simple: Cualquier droga vasoactiva	3
2. Terapéutica vasoactiva múltiple. Más de una droga vasoactiva con independencia del tipo y la dosis	4
3. Reposición intravenosa de grandes pérdidas líquidas. Suministro de más de 3 L/m ² /día independientemente del tipo de solución	4
4. Catéter arterial periférico	5
5. Monitorización de presión de aurícula izquierda. Catéter flotante en arteria pulmonar con o sin determinación del gasto cardiaco	8
6. Catéter centrovenoso	2
7. Reanimación post paro cardiaco en las últimas 24 horas. (No incluye la percusión precordial simple)	
Soporte renal	
1. Diálisis o hemofiltración	3
2. Medida de diuresis	2
3. Diuresis activa (Ej. Furosemida >0,5 mg/kg/día por sobrecarga hídrica)	3
Soporte neurológico	
1. Medida de la presión intracraneal	
Soporte metabólico	
1. Tratamiento de acidosis / alcalosis metabólica complicada	4
2. Nutrición parenteral	3
3. Nutrición enteral. A través de sonda nasogástrica u otra vía gastrointestinal (Ej. Yeyunostomía)	2
Intervenciones específicas	
1. Intervenciones específicas simples en la UCI. Entubación naso/orotraqueal, implante de marcapaso, cardioversión, endoscopias, cirugía de urgencia en las últimas 24 horas, lavado gástrico. No están incluidas las intervenciones rutinarias sin consecuencias clínicas directas en el estado del paciente tales como estudios de rayos X, ecocardiografía, EKG, curas, abordajes venosos o arteriales	3
2. Intervenciones específicas múltiples en la UCI. Más de una de las descritas en el anterior ítem 1	5
3. Intervenciones específicas fuera de la UCI. Cirugía o procedimientos diagnósticos	5

Anexo 1.5. APACHE II

Variable fisiológica	Rango anormal alto					Rango anormal bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal-°C	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Presión arterial media-mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49,9
Frecuencia cardiaca-Respuesta ventricular	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39,9
Frecuencia ventilatoria (ventilado o no)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación: FiO ₂ < 0,5 – Evalúe PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
FiO ₂ > 0,5 – Evalúe P(A-a)O ₂	≥500	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	≥ 7,7	7,60-7,69		7,50-7,69	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sodio sérico (mMol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potasio sérico (mMol/L)	≥ 7	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg%) – Duplique su valor si insuficiencia renal aguda	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-19		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (total x 1000/mm ³)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala Glasgow del coma (15 menos el real)									
Acute Physiology Score (APS) Total									
CO ₃ H ⁻ sérico venoso (mmol/L) (si no hemogasometría)	≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15

A: APS

B: Edad: Menos de 44 años	0 puntos
De 45 a 54 años	2 puntos
De 55 a 64 años	3 puntos
De 65 a 74 años	5 puntos
75 años y más	6 puntos

C: Estado de salud previo: Si el paciente tiene antecedente CONFIRMADO de alteración crónica o inmunosupresión, se suman 5 puntos. Si la situación constituye una urgencia médica o quirúrgica, se suman 5 puntos y si la situación es de cirugía electiva, sólo 2.
A + B + C = Puntuación total APACHE II

Cálculo de pronóstico de mortalidad según APACHE II

Para calcular los pronósticos de mortalidad por grupos estime el riesgo de mortalidad hospitalaria con la siguiente ecuación, sume los riesgos individuales y divídalos por el número total de pacientes.

$$\ln(R/1-R) = -3,517 + (\text{Score APACHE II} \times 0,146) + (0,603, \text{ sólo si cirugía de urgencia}) + (\text{valor de categoría diagnóstica})$$

APACHE II. Coeficiente pacientes no operatorios

Insuficiencia o fallo respiratorio por:

Asma/alergia	-2,108
EPOC	-0,367
Edema pulmonar (no cardiogénico)	-0,251
Pos paro respiratorio	-0,168
Aspiración / Envenenamiento/Tóxico	-0,142
Embolismo pulmonar	-0,128
Infección	0
Neoplasias	0,891

Insuficiencia o fallo cardiaco por:

Hipertensión	-1,798
Trastornos del ritmo	-1,368
Insuficiencia cardiaca congestiva	-0,424
Shock hemorrágico/hipovolémico	0,493
Enfermedad coronaria	-0,191
Sepsis	0,113
Pos paro cardiaco	0,393
Shock cardiogénico	-0,259
Aneurisma disecante de aorta	0,731

Traumatismo:

Traumatismos múltiples	1,228
Traumatismo craneal	0,517

Neurológico:

Trastorno convulsivo	-0,584
Hipertensión endocraneana	0,723
Hematoma subdural	0,723
Hemorragia subaracnoidea	0,723

Otros:

Sobredosis de medicamentos	-3,353
Cetoacidosis diabética	-1,507
Sangramiento gastrointestinal	0,334

Si no se encuentra incluido en uno de los grupos específicos arriba mencionados, entonces ¿cuál fue la falla del sistema orgánico que motivó *fundamentalmente* el ingreso?

Respiratorio	-0,890
Cardiovascular	0,470
Metabólico/Renal	-0,885
Gastrointestinal	0,501
Neurológico	-0,759

APACHE II. Coeficiente pacientes posoperatorios

Traumatismos múltiples	-1,684
Sepsis	0,113
Pos-paro respiratorio	-0,168
Insuficiencia respiratoria posquirúrgica	-0,140
Cirugía torácica por neoplasia	-0,802
Ingreso por enfermedad cardiovascular crónica	-1,376
Cirugía vascular periférica	-1,315
Cirugía valvular cardiaca	-1,261
Shock poshemorrágico	-0,682
Pos-paro cardiaco	0,393
Sangramiento gastrointestinal	-0,617
Cirugía gastrointestinal por neoplasia	-0,248
Perforación/Obstrucción gastrointestinal	0,060
Cirugía renal por neoplasia	-1,204
Trasplante renal	-1,042
Traumatismo craneal	-0,955
Craniotomía por neoplasia	-1,245
Craniotomía por hipertensión endocraneana	-0,788
Craniotomía por hematoma subdural/hemorragia subaracnoidea	-0,788
Laminectomía u otra cirugía de columna	-0,699

Si no se encuentra incluido en uno de los grupos específicos arriba mencionados, entonces ¿cuál fue la falla del sistema orgánico que motivó *fundamentalmente* el ingreso?

Respiratorio	0,610
Cardiovascular	0,797
Metabólico/Renal	0,196
Gastrointestinal	0,613
Neurológico	1,150

Ejemplo: Se ingresa a un paciente no operatorio por edema pulmonar NO cardiogénico, con puntuación APACHE II de 15. Su riesgo estimado será:

$$\begin{aligned} \ln(R/1-R) &= -3,517 + (15 \times 0,146) + (0 \times 0,603) - 0,251 \\ &= -3,517 + 2,19 + 0 - 0,251 \\ &= -1,578 \end{aligned}$$

Como la exponencial de -1,578 es +0,206, entonces $(R/1-R) = 0,206$ y R es 0,17 o 17% de riesgo estimado de mortalidad hospitalaria.

Anexo 1.6. SAPS

VARIABLES	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Edad en años					≤45	46-55	56-65	66-75	75
Frecuencia cardiaca (lat/min)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	< 40
Presión arterial sistólica (mmHg)	≥ 190		150-189		80-149		55-79		< 55
Temperatura corporal (°C)	≥ 41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	< 30,0
Frecuencia respiratoria espontánea (resp/min)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Ventilación o CPAP								Sí	
Diuresis 24 horas (L/24 h)			> 5	3,50-4,99	0,70-3,49		0,50-0,69	0,20-0,49	< 0,2
Urea en sangre (mmol/L)	≥ 55	36,0-54,9	29,0-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4	< 3,5			
Edad en años					≤45	46-55	56-65	66-75	75
Hematócrito (%)	≥ 60		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20
Leucocitos (10 ³ /mm ²)	≥ 40		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		< 1,0
Glucosa sérica (mmol/L)	≥44,5	27,8-44,4		14,0-27,7	3,9-13,9		2,8-3,8	1,6-2,7	< 1,6
Potasio sérico (mmol/L)	≥ 7	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Sodio sérico (mmol/L)	≥ 180	161-179	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	< 110
CO ₃ H ⁻ sérico		≥ 40		30,0-39,9	20,0-29,9	10,0-19,9		5,0-9,9	< 5,0
Escala Glasgow del coma					13-15	10-12	7-9	4-6	3

Mortalidad según SAPS

Puntuación	Quirúrgicos		
	Médicos (%)	Urgentes (%)	Programados (%)
0 a 4	1,8	6,8	0,0
5 a 9	7,9	8,3	0,9
10 a 14	14,5	16,8	3,1
15 a 19	34,9	38,1	13,3
20 a 24	50,3	61,0	13,0
25 a 29	76,1	88,9	66,7
30 y más	82,4	77,8	-

Anexo 1.7 (continuación)

Variables	Puntos													
	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Temperatura corporal °C			≥39											
PaO ₂ (solo si ventilado o CPAP)														
Diuresis (L/24 h)														
Urea sérica (g/L)					10-29,9				≥30					
Leucocitos (10 ³ cu mm)			≥20											
Potasio sérico (mmol/L)			≥5											
Sodio sérico (mmol/L)	≥145													
Bicarbonato sérico (mmol/L)														
Bilirrubina (μmol/L)				68,4-102,5				≥102,6						
Escala Glasgow del coma														
Enfermedades crónicas														
Tipo de ingreso					Médico		Quirúrgicos urgencias	Cáncer metastásico	Neoplasia hemato-lógica					SIDA

Cálculo de la mortalidad:

El primer paso es calcular el logit de la siguiente forma:

$$\text{Logit} = \beta_0 + \beta_1 (\text{SAPSII}) + \beta_2 [1n(\text{SAPSII} +)] = -7,7631 + 0,0737(\text{SAPSII}) + 0,9971[1n (\text{SAPSII} + 1)]$$

Luego el logit se convierte en probabilidad mediante:

$$\text{Probabilidad} (y = 1/\text{Logit}) = e^{\text{Logit}} / 1 + e^{\text{Logit}}$$

e: constante matemática 2,7182818 que representa la base del logaritmo natural.

Sepsis severa: Constante β -3,5524 SAPS II score 0,0694

Anexo 1.8. Pediatric risk of mortality score (PRISM)

Variable	Rangos de edad		Score
	Infantes	Niños	
TA sistólica (mmHg)	130-160	150-200	2
	55-65	65-75	6
	>160	>200	
	40-54	60-64	7
	<40	<50	
TA diastólica (mmHg)	Todas las edades > 110		6
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	> 160	> 150	4
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	< 90	< 80	1
PaO ₂ /FiO ₂ *	61-90	51-70	
	>90	>70	
Apnea	Apnea		5
PaCO ₂ (mmHg)**	Todas las edades 200-300		2
Puntuación Glasgow del coma***	Todas las edades < 200		3
	Todas las edades 51-65		1
	Todas las edades > 65		5
Reacción pupilar	Todas las edades < 8		6
Tiempo protrombina o tiempo parcial de tromboplastina	Todas las edades. Anisocoria o midriáticas		4
	Fijas y midriáticas		10
	Todas las edades 1,5 x control		2
Bilirrubina total (mg/dL)	> 1 mes > 3,5		6
Potasio (mmol/L)	Todas las edades 3,0-3,5		1
	6,5-7,5		5
	< 3,0		
Calcio (mg/dL)	> 7,5		2
	Todas las edades 7,0-8,0		
	12,0-15,0		
Glucosa (mg/dL)	< 7,0		6
	> 15,0		4
	Todas las edades 40-60		
Bicarbonato (mmol/L)****	250-400		8
	< 40		
	> 400		8
	Todas las edades < 16		3
	> 32		

* No puede evaluarse en pacientes con *shunts* intracardiacos o insuficiencia respiratoria crónica. Requiere hemogasometría arterial.

** Puede evaluarse por hemogasometría capilar.

*** Se evalúa solo si existe o se sospecha disfunción del SNC. No puede evaluarse en pacientes bajo sedación, anestesia, tratamiento con relajantes musculares, etc. Puntuaciones inferiores a 8 corresponden a coma o estupor profundo.

**** Utilice los valores medidos.

$r = .207 * PRISM - .005 * \text{edad en meses} - .433 * \text{status operatorio} - 4,782$

status operatorio = (posoperatorios = 1, no operatorios = 0)

Probabilidad de muerte en UCI = $\exp(r)/(1 + \exp[R])$

Anexo 1.9. MPM II

Variable	β_0	β_{24}	β_{48}	β_{72}
Constante	-5,46836	-5,64592	-5,39153	-5,23840
Fisiología:				
Coma o estupor profundo	1,48592	1,68790		
Frecuencia cardiaca ≥ 150 lat/min	0,45603	-		
TA sistólica < 90 mmHg	1,06127	-		
Diagnósticos no agudos:				
Insuficiencia renal crónica	0,91906	-		
Cirrosis	1,13681	1,08745		
Neoplasia metastásica	1,19979	1,16109		
Diagnósticos agudos:				
Insuficiencia renal aguda	1,48210	-		
Arritmia cardiaca	0,28095	-		
Accidente cerebrovascular	0,21338	-		
Sangramiento gastrointestinal	0,39653	-		
Efecto "masa" intracraneal	0,86533	0,91314		
Otras:				
Edad	0,03057	0,03268		
RCP previa al ingreso	0,56995	-		
Ventilación mecánica	0,79105	0,80845		
Ingreso médico o cirugía de urgencia	1,19098	0,83404		
Creatinina > 176.8 mmol/L (2 mg/dL)	-	0,72283		
Infección confirmada	-	0,49742		
PaO ₂ < 60 mmHg (7,98 kPascal)	-	0,46677		
Tiempo de protrombina 3 s $>$ control	-	0,55352		
Diuresis menor de 150 mL en 8 horas	-	0,82286		
Droga vasoactiva EV ≥ 1 hora	-	0,71628		
Sepsis severa	-	0,7971	β_{sepsis}	-0,0157

MPM₀ II. Variables y definiciones

Fisiológicas

- Coma o estupor profundo (no debido a sobredosis de drogas).
Para pacientes bajo tratamiento con relajantes musculares, en recuperación anestésica o profundamente sedados, utilice su juicio y juzgue el nivel de conciencia previo a la terapéutica.
Coma: No respuesta a ningún estímulo, espasmo o movimiento de las extremidades. No respuesta al dolor ni al estímulo verbal. Generalmente corresponde a una escala Glasgow del coma de 3 puntos.
Estupor profundo: Presenta rigidez de descerebración o de decorticación ya sea espontánea o debida al estímulo doloroso, no al estímulo verbal. Generalmente corresponde a una escala Glasgow del coma de 4 o 5 puntos.
- Frecuencia cardiaca al ingreso en UCI: Regístrela cuando sea ≥ 150 latidos/min en la 1^{ra} hora anterior o posterior al ingreso en UCI.
- TA sistólica al ingreso en UCI: Regístrela cuando sea ≤ 90 mmHg en la 1^{ra} hora anterior o posterior al ingreso en UCI.

Diagnósticos no agudos

- Insuficiencia renal crónica: Debe poseer antecedentes demostrados y creatinina $> 176,8$ mmol/L (2,0 mg/dL). Si es una crónica agudizada, regístrela como aguda.
- Cirrosis: Regístrela si es un alcohólico con hipertensión portal y várices, si es secundaria a otras causas con hipertensión portal y várices o está confirmada por biopsia.
- Neoplasia maligna metastásica: Por ejemplo, cáncer en estadio IV, excluye los nódulos regionales. Regístrela si las metástasis resultan obvias al examen clínico o están confirmadas por biopsia. No la registre si no son obvias o no están confirmadas por biopsia al ingreso en la UCI. Las neoplasias agudas hematológicas están comprendidas en esta categoría. Las leucemias crónicas solo se registran si se encuentran manifestaciones atribuibles a ella (sepsis, anemia, embolismo leucocitario, síndrome por lisis del tumor, edema pulmonar o SDRA), o se encuentra bajo tratamiento activo.

Anexo 1.9. MPM₀ II. Variables y definiciones (Continuación)

Diagnósticos agudos

- Insuficiencia renal aguda: Necrosis tubular aguda o insuficiencia renal crónica agudizada. No se incluye la causa pre-renal.
- Disrritmia cardíaca: Incluye taquicardia paroxística, fibrilación con respuesta ventricular acelerada, bloqueo de 2^{do} o 3^{er} grado y arritmias cardíacas. No incluye arritmias crónicas ni estables.
- Accidente vascular encefálico: Embólico, isquémico, hemorrágico, del tallo. No incluye las malformaciones no sangrantes.
- Sangramiento gastrointestinal: Hematemesis y melena. No incluye la perforación ni la disminución de la Hb *per se*.
- Efecto «masa» intracraneal: Masa intracraneal (absceso, tumor, hemorragia, subdural) identificado por TAC u otro medio, con a.) Desplazamiento de la línea media, b.) Distorsión u obliteración de los ventrículos, c.) Hemorragia ventricular o subaracnoidea, d.) masa visible > 4 cm, e.) cualquier masa detectada mediante contraste. Si el efecto masa se conoce en la 1^{ra} hora desde el ingreso, puede registrarse. La TAC no es obligatoria.

Otros

- Edad en años: Último cumpleaños.
 - Reanimación cardiopulmonar en las 24 horas previas al ingreso: Incluye compresión torácica, desfibrilación y masaje cardíaco directo.
 - Ventilación mecánica: Cualquier tipo de ventilación mecánica al ingreso o inmediatamente después de este.
 - Ingreso médico o cirugía de urgencia: Regístrela como sí, excepto para cirugía electiva (anunciado con 24 horas de antelación) o por inserción preoperatoria de Swan Ganz.
-

MPM₂₄ II. Variables y definiciones

Además de las evaluadas al ingreso, edad, cirrosis, efecto masa intracraneal, neoplasia metastásica, ingreso (médico o urgencia quirúrgica).

Fisiológicas

- Coma o estupor profundo (incluye el debido a sobredosis de drogas).
Para pacientes bajo tratamiento con relajantes musculares, en recuperación anestésica o profundamente sedados, utilice su juicio y juzgue el nivel de conciencia previo a la terapéutica. Las definiciones de coma y estupor profundo son las mismas que para el MPM₀.
 - Creatinina > 176,8 mmol/L (2,0 mg/dL). Determinada en cualquier momento de las primeras 24 horas desde el ingreso.
 - Infección confirmada: Al ingreso o nueva infección confirmada. Se registra en las primeras 24 horas si el cultivo, la tinción de Gram, el estudio imagenológico lo confirma o existe purulencia (incluye confirmación verbal o por fax).
 - Ventilación mecánica: En cualquier momento de las primeras 24 horas.
 - PaO₂ < de 60 mmHg (7,98 kilopascal): No deben incluirse los valores en el salón de operaciones o recuperación, ni debe ser secundario a la aspiración traqueal. También se registra si en la oximetría de pulso la SaO₂ es < 90% independientemente de la FiO₂.
 - Tiempo de protrombina superior en 3 segundos al control.
 - Diuresis < de 150 mL: Válido para cualquier período de 8 horas en las 1^{ras} 24 horas.
 - Terapéutica con droga vasoactiva: Suministro EV por > 1 hora en cualquier momento de las 1^{ras} 24 horas de a.) cualquier dosis de epinefrina, norepinefrina, fenilefrina, dobutamina o amrinona b.) naloxona si se utiliza para elevar TA c.) Dopamina a más de 5 mg/Kg/min.
-

Cálculo de la probabilidad de muerte con el MPM II

1. Compute el logit $g(x)$ de la forma siguiente:

$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

β_0 es la constante y $\beta_n x_n$ es el coeficiente de cada variable que se multiplica por 1 (sí) ó 0 (no).

2. Transforme el logit en probabilidad mediante:

$$Pr = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$$

Anexo 1.10. Traumatismo Score

Sistema	Puntos
Frecuencia respiratoria/min	
10 a 24	4
25 a 35	3
> 35	2
1 a 9	1
0	0
Esfuerzo respiratorio	
Normal	1
Retractivo/ninguno	0
Presión arterial sistólica mmHg	
> 90	4
70 a 90	3
50 a 69	2
< 50	1
0	0
Llenado capilar	
Normal	2
Demorado	1
Ninguno	0
Escala Glasgow del coma (EGC)	
14 a 15	5
11 a 13	4
8 a 10	3
5 a 7	2
3 o 4	1
Total de puntos	

Anexo 1.11. Escala TRISS para el traumatismo

Revised Trauma Score (RTS)

Escala Glasgow	TA sistólica (mmHg)	Frecuencia respiratoria / min	Puntuación
13 a 15	> 89	10 a 29	4
9 a 12	76 a 89	> 29	3
6 a 8	50 a 75	6 a 9	2
4 a 5	1 a 49	1 a 5	1
3	0	0	0

$$RTS = 0,9368 \text{ EGC} + 0,7326TAS + 0,2908FR$$

Coefficientes de regresión 1986 (TRISS)

Tipo de traumatismo	b ₀	b ₁ (RTS)	b ₂ (ISS)	b ₃ (Edad)
Cerrado	-1,2470	0,9544	-0,0768	-1,9052
Penetrante	-0,6029	1,1430	-0,1516	-26676

Coefficientes de regresión 1990

Tipo de traumatismo	b ₀	b ₁ (RTS)	b ₂ (ISS)	b ₃ (Edad)
Cerrado	-0,4499	0,8085	-0,0835	-1,7430
Penetrante	-2,5355	0,9934	-0,0851	-1,1383

Anexo 1.12. Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)

Sistema orgánico	Nivel de severidad				
	0	1	2	3	4
Respiratorio:					
PaO ₂ /FiO ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤75
Renal:					
Creatinina sérica	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Hepático:					
Bilirrubina	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Cardiovascular:					
Frecuencia cardíaca x PVC/TA media	≤10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Hematológico:					
Conteo de plaquetas	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Neurológico:					
Escala Glasgow del coma	15	13-14	10-12	7-9	≤6

Anexo 1.13. Logistic Organ Dysfunction System (LODS)

Variables y definiciones para el LODS:

Todas las variables deben medirse al menos una vez. Si no se mide, se asume que su valor es normal. Si se mide más de una vez en 24 horas, se tomará su peor valor más alto o más bajo

1. S. Nervioso: Escala Glasgow del coma: Utilice el valor más bajo. Si el paciente está sedado, estime el valor previo a la sedación. Se considera normal si es de 14 o 15 puntos.
2. S. Cardiovascular: Frecuencia cardíaca o TA sistólica: Utilice el valor que corresponda con la mayor ponderación. Si ambas puntuaciones se ponderan como 0, está libre de disfunción en este sistema.
3. S. Renal: Urea, creatinina o diuresis: Utilice el valor que corresponda con la mayor ponderación. Para la diuresis, conviértala en diuresis de 24 horas. Si está en hemodiálisis, utilice los valores previos a la misma.
4. S. Pulmonar: Si es un paciente ventilado o en CPAP, utilice el peor valor de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Si no está en VAM o CPAP, no existe disfunción de este sistema.
5. S. Hematológico: Leucocitos o plaquetas. Utilice el valor que corresponda con la mayor ponderación.
6. S. Hepático: Bilirrubina o t. protrombina: Utilice el valor que corresponda con la mayor ponderación.

LODS

Sistema orgánico	No MOD						
	5	3	1	0	1	3	5
Neurológico							
Escala Glasgow del coma	3-5	6-8	9-13	14-15	-	-	-
Pulmonar							
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en VM o CPAP o CPAP	-	<150	≥150	No VAM	-	-	-
Cardiovascular							
Frecuencia cardíaca (lat/min)	<30	-	-	30-139	≥140	-	-
TA sistólica (mmHg)	<40	40-69	70-89	90-239	240-269	≥270	-
Renal							
Urea, mmol/L (g/L)	-	-	-	<6 (<0,36)	6-9,9 (0,36-0,59)	10-19,9 (0,60-1,19)	≥20 (≥1,20)
Creatinina, μmol/L (mg/dL)	-	-	-	<106 (<1,20)	106-140 (1,20-1,59)	≥141 (≥1,60)	-
Diuresis (L/día)	<0,5	0,5-0,74	-	0,75-9,99	-	≥10,0	-
Hematológico							
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	-	<1,0	1,0-2,4	2,5-49,9	≥50	-	-
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	-	-	<50	≥50	-	-	-
Hepático							
Bilirrubina mmol/L (mg/dL)	-	-	-	<34,2 (<2,0)	34,2 (≥2,0)	-	-
T. protrombina (% del control)	-	-	(<25%)	≤3 (≥25%)	>3	-	-

Conversión del LOD en probabilidad de mortalidad hospitalaria

Score LOD	Probabilidad en %	Score LOD	Probabilidad en %	Score LOD	Probabilidad en %
0	3,2	7	38,2	15	94,6
1	4,8	8	48,4	16	96,4
2	7,1	9	58,7	17	97,6
3	10,4	10	68,3	18	98,4
4	15,0	11	76,6	19	98,9
5	21,1	12	83,3	20	99,3
6	28,9	13	88,3	21	99,5
		14	92,0	22	99,7

Anexo 1.14. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Sistema orgánico	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	<400	≤400	≤300	≤200 Con soporte	≤100 Con soporte
Coagulación plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hígado bilirrubina mg/dl μmol/L	<1,2 <20	1,2-1,9 20-32	2,0-5,9 33-101	6,0-11,9	>11,9
Cardiovascular hipotensión	No	MAP<70	Dopa ≤5 o Dobutamina	Dopa > 5 Epi ≤ 0,1 Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Epi > 0,1 Norepi > 0,1
S. nervioso Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal creatinina mg/dL μmol/L diuresis	<1,2 <110 -	1,2-1,9 110-170 -	2,0-3,43 171-299 -	,5-4,9 300-440 <0,5 L/día	>5 >440 <0,2 L/día

Anexo 1.15. Escala Ramsay de sedación

– Paciente despierto:

1. Paciente ansioso y agitado o intranquilo.
2. Paciente cooperativo, orientado y tranquilo.
3. Paciente que responde solamente a las órdenes.

– Paciente dormido (respuesta a la percusión del entrecejo o al estímulo auditivo intenso):

4. Respuesta viva.
5. Respuesta perezosa.
6. No responde.

Anexo 1.16. Escala Cambridge de sedación

1. Agitado.
2. Despierto.
3. Despertable por la voz.
4. Despertable por la aspiración traqueal.
5. No despertable.
6. Paralizado.
7. Dormido.

Anexo 1.17. Escala de sedación de los UCL Hospitals

- +3 Agitado e intranquilo.
- +2 Despierto pero no confortable.
- +1 Despierto pero calmado.
- 0 Despertable por la voz, permanece en calma.
- 1 Despertable por el movimiento.
- 2 Despertable por el dolor o por estímulos nociceptivos.
- 3 No despertable.
- A Dormido.
- P Paralizado.

Anexo 1.18. Escala *Newcastle* de sedación

Acción	Criterio	Puntuación
Apertura ocular	Espontánea	4
	Al llamado	3
	Al dolor	2
	Ninguna	1
Respuesta a procedimientos de enfermería	Obedece órdenes	4
	Movimientos con propósito	3
	Movimientos sin propósito	2
	Ninguna	1
Tos	Espontánea y fuerte	4
	Espontánea y débil	3
	A la aspiración	2
	Ninguna	1
Ventilación	Extubado	5
	Intubado, ventila espontáneo	4
	Ventilado en SIMV	3
	Lucha con el ventilador	2
	Sin movimiento ventilatorio	1
Respiración espontánea presente	-	+2

Puntuación	Criterio
17 a 19	Despierto
15 a 17	Dormido
12 a 14	Sedación ligera
8 a 11	Sedación moderada
5 a 7	Sedación profunda
4	Anestesiado

Anexo 1.19. Escala de evaluación de sedación analgesia por el observador (OAA/S)

Acción	Criterio	Puntuación
Respuesta	Responde rápidamente al llamado por su nombre en tono normal	1
	Responde letárgicamente al llamado por su nombre en tono normal	2
	Responde cuando se le llama por su nombre en forma repetida o en voz alta	3
	Responde solo después de pincharlo o sacudirlo	4
	No responde	5
Lenguaje	Normal	1
	Retardado o pastoso	2
	Muy retardado o pastoso	3
	Pocas palabras reconocibles	4
Expresión facial	Normal	1
	Relajación moderada	2
	Relajación severa (con la boca abierta)	3
Ojos	Abiertos, sin ptosis palpebral	1
	Ojos entrecerrados (menos de la mitad de la hendidura palpebral)	2
	Ojos entrecerrados o cerrados (más de la mitad de la hendidura palpebral)	3

ATENCIÓN AL PACIENTE GRAVE DESDE UNA PERSPECTIVA PSICOLÓGICA

A. PEÑATE GASPAR Y M. I. MARTÍNEZ MARTÍN

El entorno peculiar de las unidades de cuidados intensivos (UCI), que llega a resultar habitual para su personal de servicio, se revierte en miedo, ansiedad, depresión, trastornos del ritmo sueño-vigilia y, en última instancia, desorientación y agitación entre el 30 y 70 % de los enfermos que son admitidos en estas unidades.

Estas expresiones anómalas del estado psíquico pueden ocurrir si consideramos que en estos lugares el paciente se encuentra sometido a situaciones que condicionan la pérdida de su autonomía, haciéndolo dependiente, de manera casi absoluta, del equipo de salud; por otra parte, está separado de sus familiares y de su ambiente habitual, además debe intimar con personas que le son desconocidas.

Los pacientes con estas alteraciones psíquicas adicionan un nuevo problema que repercute de forma importante en su recuperación y llega a comprometer algunas funciones vitales, por lo que en los retos de la medicina intensiva se hace cada vez más frecuente la atención psicológica al paciente crítico.

La vigilancia de la esfera psíquica para la detección precoz de sus alteraciones, debe ser práctica habitual en las UCI.

La organización de la atención psicológica se dirige a tres vertientes fundamentales:

- Paciente en situación de amenaza vital.
- Personal asistencial.
- Acompañante y familiar del paciente grave.

PACIENTE EN SITUACIÓN DE AMENAZA VITAL

Los pacientes admitidos en las UCI están sometidos a estrés por motivos muy diversos; entre ellos se encuentran los factores intrapersonales, interpersonales y extrapersonales.

Los factores intrapersonales están dados por la frustración ante la restricción de la actividad, los abordajes venosos periféricos o centrales, los drenajes y la toma de conciencia ante la restricción espontánea, entre otros aspectos en el orden fisiológico; mientras que en los psicosociales y culturales más importantes se encuentran las explicaciones insuficientes y la mala interpretación de las actuaciones médicas, así como la incapacidad para cooperar activamente en el tratamiento.

Los factores interpersonales se relacionan con el recibimiento, por parte del paciente, de explicaciones incoherentes, incapacidad para comunicarse, pérdida de confianza y críticas al cuidado de la enfermera.

El paciente crítico habla frecuentemente de sí mismo, pero difícilmente exprese sus preocupaciones, deseos, fracasos, amenazas y decepciones de mayor compromiso emocional, y cambia de manera radical la idea que hasta ese momento ha tenido sobre su futuro.

El estilo de enfrentamiento del enfermo a su situación depende, en gran medida, de cómo ocurra la comunicación con el personal médico, de aquí se deduce la importancia de ese acto.

Varios estudios confirman que se hace más daño callando la información que comunicándola. Los pacientes que piensan que no se les ha dicho lo suficiente, a menudo sufren un sentimiento de inseguridad, debido no tanto a la limitación respecto a su diagnóstico y pronóstico, sino a la falta de información acerca de lo que puede suceder en un futuro inmediato.

La decisión de callarse el diagnóstico no hace desaparecer la enfermedad. Es esta y no la desagradable experiencia de ser informado lo que va a consternar al enfermo. Lo que resulta dilemático es cómo brindar dicha información.

El derecho a la verdad es reivindicado como un derecho fundamental de la persona y constituye una expresión del respeto que se le debe. Negando la verdad al enfermo grave se le impide vivir como protagonista de una fase trascendental de su vida.

Decir la verdad a un paciente no siempre resulta fácil. Esto no significa que sea necesario mentir, sino que no siempre es necesario, y en cualquier lugar, decir la verdad. Se puede permanecer callado, no decir nada, pero nunca mentir; por otra parte, es importante cómo decir esa verdad.

La perspectiva de un fin próximo puede constituir una etapa de crecimiento. En conciencia de la muerte se pueden tomar decisiones importantes (legales, económicas y humanas), establecer diálogos esenciales, aplazados por toda una vida, con el cónyuge, los hijos o los amigos; estos diálogos son momentos de una espiritualidad particularmente intensa.

Por último, los factores extrapersonales se relacionan con las manipulaciones que se realizan para la monitorización, la extracción de la analítica hemática, el aseo y el cambio de la ropa. Estos factores también tienen que ver con la administración dolorosa de ciertos medicamentos, la incomodidad que provoca el tubo endotraqueal o la traqueostomía, las aspiraciones e hipoxia, la extubación, el ruido del respirador y el miedo al entorno.

Al respecto, diversos investigadores han estudiado las vivencias de los pacientes al recordar su estancia en una UCI, y han planteado como las más estresantes los tubos endotraqueales y nasogástricos, entre otras técnicas que se realizaban. Se destaca también el deterioro de la movilidad física relacionada con dispositivos externos de monitorización o soporte (cables, catéteres, drenajes, tracciones, etc.).

Se hace necesario considerar que la respuesta ante estos factores está matizada por la edad y la personalidad premórbida. Es frecuente la estructuración de estados hipocondriacos y depresivos en personas ancianas y

maduras, así como el incremento del ensimismamiento por la muerte irreversible que se aproxima.

En los jóvenes, las regularidades del desarrollo de su personalidad se caracterizan por la estructuración de un proyecto de vida, y considerar entonces la posibilidad de la muerte se acompaña, regularmente, de ansiedad, miedo, agitación y, en ocasiones, acciones suicidas. En un segundo momento, estas crisis pueden sustituirse por la conformidad o conciencia de la inevitabilidad de la muerte, matizada por apatía y plena indiferencia hacia lo circundante.

Por otra parte, las manifestaciones vivenciales están en íntima relación con la estructuración personalógica.

Además de estos factores existen otros, como consecuencia de las características del espacio donde se encuentran ingresados, es decir, el entorno. Tanto el exceso como la monotonía de estímulos provoca una búsqueda de estimulaciones alternativas que activan el sistema reticular. Las alteraciones sensorio-perceptivas derivadas de estas situaciones pueden ocasionar manifestaciones en las personas, tales como desorientación en tiempo, espacio y persona; confusión aguda; riesgo de violencia hacia sí mismo o contra los demás; riesgo de traumatismos; irritabilidad y estrechamiento perceptivo, etc.

PERSONAL ASISTENCIAL EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE GRAVE

Las unidades de medicina intensiva han sido consideradas como un entorno de fuerte estrés psicológico, pues el cuidado del paciente grave está a menudo relacionado con la emergencia, las decisiones difíciles, los frecuentes fallecimientos, la atmósfera ruidosa y los dilemas éticos.

La literatura muestra trabajos relacionados con esta problemática en el personal de enfermería, sin embargo son muy escasos los referentes a los médicos intensivistas.

En los últimos tiempos se ha descrito como el hecho más comprometedor el derivado del cansancio a que están expuestos estos profesionales, que puede conducirlos a sentirse "quemados", el llamado síndrome *burning-out*, motivado por varias circunstancias, expuestas en diferentes trabajos realizados en España; entre ellas se destacan las siguientes:

- Las características de los pacientes que van a ser atendidos, cuyo estado grave se une al estrés o sobrecarga emocional, representativo del escaso

margen de tiempo del que se dispone para la actuación diagnóstica y terapéutica.

- El trabajo irregular e inesperado, apenas sujeto a programación, en el que se mezclan períodos de calma con situaciones de gran tensión.
- El ámbito donde se desarrolla su actuación con personal no entrenado en el equipo.
- La escasa disponibilidad de medios adecuados a su alcance.
- La falta de reconocimiento de la especialidad por parte de otros especialistas del ámbito hospitalario.
- El escaso reconocimiento social del quehacer profesional del intensivista.
- La atención asistencial continuada a los pacientes graves lleva a situaciones de privación de sueño y de descanso, con escaso tiempo para dedicar a otras actividades docentes y de investigación.
- Las vivencias frecuentes ante la muerte.
- La escasa formación en situaciones en que se deben tomar decisiones éticas.
- La formación compleja y amplia, a nivel teórico y en habilidades técnicas, unido al rápido avance de la medicina.
- Los sentimientos de responsabilidad ante los familiares de los pacientes ingresados.
- La ausencia de armonía en el equipo sanitario, con una comunicación no totalmente fluida y organizada entre los profesionales implicados en el cuidado y tratamiento del paciente grave.
- La presión asistencial con mayor demanda que oferta a nivel de recursos (es decir, el concepto de la última cama).

Aunque existen publicaciones recientes investigando el síndrome *burning-out* en intensivistas, mediante el método de encuestas con el cuestionario modificado para médicos *Maslach Burnout Inventory* (MBI), escalas validadas de *Burnout de Pines Aval Aronson* (BPA), también existen estudios donde se demuestra, mediante parámetros bioquímicos y hormonales, este estrés generado por las situaciones descritas, documentando que el trabajo en una unidad de cuidados intensivos es más estresante que en otros lugares del hospital.

Además, la relación médico-paciente en los últimos años ha cambiado mucho a propósito de la información suministrada al paciente sobre su diagnóstico, tratamiento y evolución de la enfermedad. Las relaciones entre el personal asistencial y sus pacientes se basan, con mayor frecuencia, en el consentimiento informado a

propósito de exámenes y tratamientos. Considerando las características de la medicina intensiva, este se realizará en una situación muy comprometida y difícil de manejar.

De esta manera, el médico se encuentra solo y desprovisto de recursos para hacer frente a tan delicada situación. Además, en nuestra cultura latina, con inusitada frecuencia los familiares se oponen a que informemos al enfermo y presionan al médico en este sentido. Sin embargo, estudios realizados confirman que de la forma en que se informa al paciente de su situación dependerá, en gran medida, el devenir de este; muchos de los acontecimientos que se sucedan van a depender de la información recibida cualitativa y cuantitativamente.

En la medicina de hoy, muy tecnificada, hay gran carencia de comunicación que también depende de la falta de tiempo y de la insuficiente formación en técnicas de comunicación en la enseñanza de pregrado. Sin embargo, la vulnerabilidad y la inseguridad son factores que caracterizan a los enfermos que tienen amenazada su vida y ejercen una influencia significativa en el desarrollo de su enfermedad. Una correcta relación médico-paciente puede atenuar el temor, la ansiedad y la incertidumbre que hacen tan vulnerables a estos enfermos.

La falta de comunicación conduce al distanciamiento doloroso y la alienación del paciente. No debe permitirse que con el aumento tecnológico de las opciones terapéuticas del médico se deje de utilizar la palabra (comunicación verbal), las manos (comunicación no verbal) y la humanidad (empatía) en su relación con el enfermo, pues de ser así disminuiría su capacidad para curar o aliviar.

Por tanto, el objetivo es: no más mentiras piadosas, sino formas más piadosas de decir la verdad, que permitan al enfermo grave actuar con protagonismo en esta etapa de su vida.

Este proceso de comunicación es individualizado, pero se hace necesario considerar algunos elementos que nos orienten para diseñar estrategias de soporte a la hora de intercambiar con el paciente:

- Estructura psicológica de la personalidad premórbida del paciente: en este sentido resulta imprescindible conocer los estilos de enfrentamiento del enfermo ante situaciones de compromiso vital y las reacciones emotivoafectivas que estas han provocado, previendo así las posibles respuestas del paciente ante el proceso de intercambio con su médico de asistencia.

Es muy importante resaltar el valor que tiene la familia, pues en alguna medida la relación del paciente dependerá también de las características de la dinámica en que esté insertado.

- Gravedad de la enfermedad: al médico le resultará más fácil establecer el proceso comunicativo con su paciente cuanto más posibilidades de recuperación tenga este. También varía la comunicación con el paciente en virtud de los cambios que ocurren en su situación psicológica, en la medida que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad, cuando surgen las complicaciones o cuando se toma conciencia de que existen escasas posibilidades de recuperación.
- Edad: son marcadas las diferencias que existen en la comunicación establecida con un anciano que presenta una afección grave, pues en nuestra cultura la vejez se percibe como una enfermedad. Lo contrario sucede con pacientes jóvenes, que por el hecho mismo de serlo, se intentarán tratamientos más agresivos y, por lo tanto, se hace necesario extendernos más en la información, ya que resulta de vital importancia la participación activa de él en el proceso terapéutico y aprovechar toda su potencialidad psicofísica.
- Reacción emocional ante la parte enferma: este elemento es muy importante, fundamentalmente en pacientes politraumatizados que requieren, con mucha frecuencia, las atenciones de las UCI. Algunas partes del cuerpo tienen un importante significado simbólico, por ejemplo: el rostro, los genitales y, considerando las características de nuestra cultura, debemos presuponer que no todo el mundo adopta una posición consecuenta cuando se le da a elegir la cantidad sobre la calidad de su vida. Muy relacionado con esto se encuentra entonces el tipo de tratamiento que se va a implantar, el cual mientras más mutilante sea, nos obligará a ser más explícitos en la información que se brinde. En similar situación nos encontramos ante los efectos secundarios en determinados tratamientos. Si su estado lo permite, se le debe explicar previamente al paciente por qué estas conductas, en su mayoría desagradables.
- Papel social: es pertinente tener en cuenta el papel que socialmente desempeña el paciente, sus proyectos de vida, las perspectivas futuras, para preguntarnos el efecto que puede tener en él no disponer de la información necesaria que le provoque incertidumbre respecto a su futuro y el de su familia.

Considerar todas estas cuestiones nos explica que en la comunicación del médico con su paciente, e incluso con los familiares, no existe una fórmula. Ningún

médico que actúe con conocimiento de causa usaría la misma técnica para todos los pacientes. Su experiencia profesional, dimensión humana y formación cultural serán los instrumentos que dispondrá para enfrentar esta situación.

FAMILIA DEL PACIENTE GRAVE

Cuando la familia llega al servicio de cuidados intensivos, lo hace con inestabilidad en su dinámica emocional, porque uno de sus miembros ha enfermado con peligro inminente para la vida y porque la organización de los servicios médicos con la que entra en contacto le impone respeto y puede que, en ocasiones, miedo, pues la atemoriza el desconocimiento de los procedimientos médicos que limitan su autonomía.

Enfrenta la familia una crisis caracterizada por:

- Estrés, ansiedad, temor, incredulidad y desasosiego.
- Cambios en la distribución de roles en el seno familiar.
- Trabas burocráticas existentes en el sistema de salud.
- Desinformación.
- Limitaciones en la comunicación con su familiar.

La pérdida del equilibrio y la funcionabilidad en la familia puede repercutir en el enfermo, por tanto, es tarea del personal asistencial ayudarla a conducirse con la autonomía típica del sistema que constituye para ayudar así a su paciente.

Una frase, una palabra, incluso formas de comunicación no verbal pueden disminuir los niveles de ansiedad de una familia. Cuando se ignoran estas consideraciones en la familia, se puede presentar una reacción de cólera:

- Contra el enfermo: por considerar las causas de la enfermedad reales o imaginarias, por el abandono a la familia (en caso de muerte), por los asuntos pendientes, por haber introducido con la dolencia la desgracia en el círculo familiar.
- Contra otros familiares: por viejas heridas, por sentimientos de culpa (por ejemplo, en caso de un accidente), porque al extenderse en el tiempo la enfermedad, algunos familiares y amigos van abandonando paulatinamente al paciente.
- Contra los profesionales de la salud: por decisiones tomadas, por la incapacidad o limitaciones de las ciencias médicas para curar a su familiar, por anunciar malas noticias, por tener el control de la situación, por

- dificultades en la comunicación (escasa capacidad de escucha, falta de sensibilidad, indiferencia, etc.).
- Contra el "mensajero" que anuncia las malas noticias.
 - En razón de su pérdida de influencia sobre la situación, ya que de ahora en lo adelante el poder lo tienen los médicos y enfermeros.
 - A causa de un déficit de comunicación (falta de escucha, frialdad, falta de sensibilidad, indiferencia).
 - Contra fuerzas exteriores o el azar.
 - Contra el lugar del trabajo o la profesión del enfermo, justificado o no.
 - Contra Dios, contra su abandono.

Sucede, con mucha frecuencia, que los familiares, acostumbrados a abordar el problema, suponen que el paciente ignora la gravedad de su estado y su pronóstico, por lo que tratan de evitar que se entere de cualquier manera, entonces solicitan del médico su solidaridad en la conspiración del silencio. Cuando el médico se hace partícipe, se establece entre él y su paciente una incomunicación. Por tanto, el médico debe enfrentar la negativa y llevarlos a reflexionar de lo importante que resulta compartir la verdad para reducir, de manera importante, los niveles de tensión, y al menos transmitirles la seguridad y la esperanza de que su familiar no será desatendido.

Todos estos elementos se analizan cuando se hace la evaluación y el diagnóstico de la dinámica familiar. Este diagnóstico debe ser rápido, dinámico, certero, causal, longitudinal y evolutivo para la regulación del sistema de acompañantes.

Para los pacientes que se encuentran en las UCI, el acompañante cumple una función muy importante desde el punto de vista afectivo. Este familiar debe evaluarse teniendo en cuenta:

- Niveles de estados patológicos (ansiedad y depresión).
- Antecedentes de la relación comunicativa afectiva con el paciente y características de la dinámica familiar.

El personal asistencial debe orientar a la familia antes de pasar a ver al paciente en relación con normas comunicativas con él. Dichas normas son fáciles de cumplir y deben estar encaminadas a:

- Procurar no fatigar al familiar insistiendo en preguntas sobre su estado de salud.

- Hablarle siempre en términos positivos y de confianza, contener sus emociones, no expresando pena en presencia de él.
- Intentar orientarlo sobre el día y la hora, así como acerca de los sucesos que le hagan estar en contacto y unido a su entorno familiar, pues con frecuencia los pacientes se desorientan.
- No hablarle de problemas ni de preocupaciones; la angustia, el estrés y la depresión pueden alargar la estancia en la unidad e incluso empeorar el cuadro.
- Unificar los criterios, en lo posible, con el personal sanitario, pues la meta es común: la curación del enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

- Baical A. Dilemas éticos en el personal asistencial del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Améjeiras";1997.
- Blasco J, Huet J. Es estresante la unidad de cuidados intensivos para el intensivista. *Med Intensiva* 1998; 22(5):226-228.
- De la Torre Prados MV, Alcántara AG, Mérida de la Torre F, Morell Ocaña M, Daga Ruiz D, Ruiz de Fresno L. Perfil psicológico, respuesta cardiovascular y endocrinometabólica del profesional facultativo en el área de medicina intensiva. 1998; 22 (5):229-238.
- De la Torre Prados MV, Torro Sánchez R, García Alcántara A, Daga Ruiz D, Ruiz del Fresno L, Pouillet A. Vivencias de los pacientes tras ser dados de alta en cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1998;22:186-193.
- Espejo MD. Hasta dónde llegan los cuidados paliativos. Cuaderno de bioética. 1994.
- Estrecha Fonca MA, de la Torre Prados MV, Toro Sánchez R, Ruiz del Fresno L, Daga Ruiz D, Carpintero Avellaneda JL. Dolor y sedación en el paciente crítico. *Med Intensiva* 1998; 22: 194-206.
- García Hernández AM. Aproximación al sufrimiento, la muerte y el duelo en pacientes y familias en situaciones de urgencia y cuidados intensivos. URL disponible en <http://members.es.tripod.de/sociedad/aprox.htm>. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Mérida de la Torre FJ, Morell Ocaña M. El entorno del paciente en las unidades de medicina intensiva. *Med Intensiva* 1998;22(5):182-185.
- Moure Fernández L, Pualto Durán MJ. ¿Presencia o colaboración de los padres en los cuidados. URL disponible en www.terra.es/personal2/21congreanecipn/m1pp2.htm. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Parada MI. Procesos psicoterapéuticos desarrollados a familiares y a pacientes críticos que ingresan en una unidad de cuidados intensivos. URL Disponible en <http://copsa.cop.es/congresoiberoba/base/clinica/ct206.htm>. Fecha de acceso: octubre 23, 2001.
- Ruiz del Fresno L, de la Torre Prado MV, Daga Ruiz D, Toro Sánchez R, García Alcántara A, Carpintero Avellaneda JL. Trastornos de conducta en pacientes ingresados por infarto agudo del miocardio en un servicio de medicina intensiva. *Med Intensiva* 1998; 22 (5): 212-217.
- Sánchez Berra S, Cuspineda Bravo E, Díaz Hernández A, Castillo Machado N. Sistema de vigilancia de la esfera psíquica. *Rev Acta Médica* 1990;4(1):109-120.

PRINCIPIOS ÉTICOS EN CUIDADOS INTENSIVOS

A. CABALLERO LÓPEZ

La medicina intensiva es una especialidad relativamente joven en el contexto mundial, incluso aún no está reconocida como tal en muchos países del mundo.

A pesar de que su desarrollo y aceptación tienen antecedentes que datan de la segunda mitad del siglo XIX, no es hasta 1952 en que comienza a gestarse su aparición como especialidad médica; existen dos factores principales responsables de su desarrollo, ellos son:

- La necesidad de mejorar la atención médica al paciente grave.
- El vertiginoso avance tecnológico aplicado a la medicina en la segunda mitad del siglo XIX.

Cuba no ha estado exenta de estos avances y así, en 1972, se creó la primera Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes de la República de Cuba; hoy existen 55 unidades de cuidados intensivos (UCI), más de 100 de cuidados intermedios y 120 áreas de cuidados intensivos municipales para la atención al paciente grave. Este avance de los últimos años ha traído como consecuencia, entre otros aspectos, los siguientes:

- Vínculos más estrechos del médico y la enfermera con su paciente.
- Introducción de nuevas técnicas y tecnologías en los cuidados del paciente grave.
- Reducción de la mortalidad.
- Incremento de los costos de atención médica por paciente/día y por cama/día.
- Prolongación de la vida en determinados grupos de pacientes.
- Aparición de secuelas de mayor o menor magnitud.
- Preferencia de pacientes y familiares por este tipo de servicio, ante situaciones de gravedad.

- Mejoría de la calidad de vida de grupos de pacientes egresados.

No obstante, en este tipo de servicios existen, potencializados, otros problemas particulares del enfermo y su familia que pueden agruparse de la manera siguiente:

- Disconfort físico del paciente:
 - Dolor.
 - Disnea.
 - Molestias provocadas por la posición de la cama.
 - Insomnio.
 - Pesadillas, alucinaciones.
- Disconfort emocional del paciente:
 - Miedo a morir.
 - Preocupación por su condición física.
 - No poder hablar o comunicarse con el medio circundante cuando está intubado, con una traqueotomía, relajado o ventilado.
 - Contrariedad por situaciones de otros pacientes.
- Interacción con el medio circundante:
 - Temor ante criterios personales de inadecuada observación y manejo de sus problemas.
 - Molestias y preocupaciones ante medidas de vigilancia y terapéutica intensiva.
 - Retardo en la solución de algunos problemas.
- Ausencia de facilidades:
 - Ausencia de privacidad.
 - Condiciones de limpieza personal y ambiental.

- Alimentación no deseada.
- Otros:
- Ocio obligado.
 - Estancia prolongada.
 - Falta de contacto con el medio ambiente.
 - Exámenes y evaluaciones que considera innecesarios.

Independientemente de estos factores inherentes a la especialidad, al paciente y sus familiares, la prolongación o sostenimiento de la vida en personas muy graves, por medio de equipos de reemplazo de órganos, sistemas vitales y medicamentos, ha propiciado actitudes controversiales entre los médicos, al no resultar fácil la coincidencia entre los principios éticos, legales, humanos y científicos de la medicina.

En este contexto, hace ya algunos años, en los Estados Unidos se comenzó a utilizar el término *do not resuscitated* (DNR) como un criterio del colectivo médico para detener o no añadir medidas terapéuticas a un paciente cuya condición física, resultado de su enfermedad, haya provocado la opinión del colectivo médico sobre la irreversibilidad de la condición médica que ha ocasionado la gravedad.

Es en este contexto, motivado por el desarrollo inicial de los trasplantes de órganos, como parte de los avances de la medicina intensiva, que ha sido posible sostener de forma prolongada la vida de un enfermo. Pero cuando el colectivo médico no encuentra la forma de continuar una evolución progresiva y positiva de este enfermo, este se estanca, se debilita el optimismo del equipo médico, y todo ello propicia la aparición de conflictos entre los principios éticos y el resultado científico posible; problemas como este son enfrentados por los médicos con relativa frecuencia y ha sido la motivación para reflexionar sobre nuestras realidades en este sentido.

PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA MEDICINA

- Autonomía: se espera que el paciente determine o apruebe, si no todos, la mayoría de los procedimientos terapéuticos, y si él no está en condiciones mentales de hacerlo, como ocurre con frecuencia en medicina intensiva, esta autonomía pasará a ser ejercida en su nombre por un representante legal.
- Beneficencia: implica que el médico tiene siempre que ayudar al enfermo.
- Maleficencia: el médico nunca debe causar daño al enfermo que trata.

- Justicia social: los recursos medicoquirúrgicos deben estar a disposición de todos por igual, independientemente de la posición económica y social, las creencias religiosas, las etnias, etc.

Vamos a analizar cada uno de los cuatro principios básicos de la ética médica en función de las realidades que enfrentamos día a día con nuestros pacientes en las unidades de cuidados intensivos.

Autonomía. Muchos de los enfermos que ingresan en las UCI pierden su autonomía y no pueden ser consultados para ejercer ese principio ético, por ejemplo, aquellos que sufren traumatismos craneoencefálicos severos y llegan en estado de coma profundo; también están los intoxicados con ánimo suicida, que habían expresado ya su voluntad de morir, sin embargo su estado de conciencia al llegar a las unidades de cuidados intensivos no les permite ejercer el derecho ético de la autonomía. Ahora bien, *¿puede el intensivista respetar, de forma absoluta, la autonomía del enfermo como expresión de sus deseos para él mismo?* Realmente creo que no.

El caso del suicidio es un ejemplo del no respeto a la autonomía; desde el punto de vista legal no se permite, e incluso los intentos de algunos estados de implantar leyes de este tipo han fracasado. Con frecuencia vemos como aquel paciente que quería suicidarse, después se aferra a la vida y lucha por ella. El médico, en su condición de salvaguarda de la vida, batalla desde un inicio por la vida del suicida, sin tener en cuenta que fue su deseo quitársela. Considero que, aunque esto signifique un conflicto entre este principio ético y lo humano del médico, actuar de otra manera sería desastroso.

Por otro lado, con frecuencia en cuidados intensivos hay que tomar conductas de emergencia, algunas veces peligrosas, pero también salvadoras de vidas, sin poder consultar con el enfermo o con la familia en razón de lo brusco y urgente de determinadas situaciones clínicas. Las legislaciones, incluyendo la nuestra, contemplan esto y autorizan al médico a actuar en función de la vida, olvidando el principio ético de la autonomía ante situaciones de este tipo; creo que nadie debe tener duda de que es una actuación correcta por parte del médico.

Con independencia de estas dos realidades extremas, en las que la lucha por la vida predomina sobre el principio ético de la autonomía, hay una serie de situaciones en las que el paciente está en uso total de su conciencia y no siempre es debidamente consultado o incluso, a veces, se hacen cosas contra su voluntad.

Tal es el caso, frecuente en las UCI, de proceder a menores (cateterismo vesical y vascular, sonda de levines, canalizaciones venosas, uso de medicamentos, etc.), acerca de los cuales el enfermo puede ser informado, pero pocas veces se pide su autorización para ejecutar determinado proceder.

El otro aspecto es el relacionado con los testigos de Jehová y el uso de sangre o derivados; en estos casos, ante la gravedad de determinadas situaciones clínicas y la negativa a recibir sangre heteróloga, se plantea el conflicto del derecho ético de autonomía del paciente y la condición humana, inherente a todo médico, de no dejarlo morir. Algunos colegas pasan la sangre, tratando de ocultarla del paciente o de sus familiares; también, en situaciones de coma o en el caso de niños, no se da mucho valor a la petición de los familiares allegados. Evidentemente, la medicina tiene que buscar recursos técnicos para poder cumplir el deseo de no recibir sangre heteróloga de los pacientes testigos de Jehová, en quienes predomina un concepto de interpretación religiosa. También se ha dado el caso de pacientes que rehuyen las transfusiones por temor al contagio con SIDA, hepatitis, paludismo, etc., sobre todo en áreas geográficas de poco desarrollo.

El otro gran conflicto es la llamada orden de no reanimar al paciente (DNR); suspender todo tipo de tratamiento, excepto el de apoyo vital; o no añadir ninguna otra terapéutica, a pesar de existir criterios clínicos para su uso cuando el equipo médico ha llegado a la conclusión de que el paciente, sin estar en muerte encefálica, no es recuperable, dadas las lesiones graves de órganos vitales. Aquí pueden plantearse varias interrogantes: ¿Puede el equipo médico estar totalmente seguro de que el paciente no tiene recuperabilidad posible? ¿Están basados estos criterios en elementos objetivos y científicos sin posibilidad de error?

Desde el punto de vista científico solo es posible estar seguro de la irrecuperabilidad de un paciente cuando este reúne los criterios bien reglamentados de muerte encefálica, y lógicamente este hecho no constituye un dilema ni un conflicto ético para el médico, además de que es aceptado por la comunidad científica, religiosa y legal internacional; sin embargo, hay un grupo de pacientes que sí plantean un gran dilema al médico desde el punto de vista ético y científico, entre los que podemos señalar:

- Paciente con *shock* cardiogénico que no responde en 48 horas a las medidas terapéuticas extremas que puedan tomarse.
- Paciente que presenta *shock* séptico con fallo múltiple de órganos (FMO) -más de cinco- sin control de

la sepsis o con afectaciones muy serias de órganos vitales por la cascada de los mediadores.

- Paciente con traumatismo craneoencefálico severo que lleva más de tres semanas en coma estructural, con afectación de otros órganos y sistemas, y sin respuesta esperada a la terapéutica que ya se está aplicando.

Como se dijo, estos pacientes y otros ejemplos más sí constituyen un gran dilema para el médico desde el punto de vista ético y científico; si no han respondido a la terapéutica intensiva ejecutada, será posible reanimarlos de un paro cardíaco y, sobre todo, podrá lograrse el egreso del paciente; si se analizan las posibilidades científicas teóricas extremas pudiera existir un mínimo de posibilidades contrastante con la aplastante realidad de estos enfermos, de manera que continuar la terapéutica implicaría gastos, esfuerzos y sufrimiento familiar, sin que, estadísticamente, se pueda pensar en soluciones factibles para la vida de este enfermo y, mucho menos, para la calidad de esta posible y teórica vida. Este razonamiento es el centro de la aparición, en la comunidad médica internacional, del término DNR.

Con independencia de los aspectos conflictivos en el orden médico, científico, económico, humano y ético que esta problemática implica, considero que el médico debe tener un criterio en este sentido, el cual debe estar respaldado legal y científicamente, sin olvidarse de la ética, pero sin ser exagerado e irreal en la aplicación de los principios de la ética médica; pienso que el término DNR en este tipo de situaciones es aplicable cuando reúne los siguientes requisitos:

- La decisión no es unipersonal, sino de todo el colectivo médico sin disensiones.
- Los familiares más allegados son debidamente informados en detalle de todas las razones de la decisión y la comprenden sin diferencias individuales.
- En caso de que el enfermo aún conserve su conciencia en situaciones de este tipo, creo que sería más cruel que "ético" informarlo de esta decisión.

Beneficencia. Es un principio claro, el médico debe hacer el bien y, lógicamente, siempre trata de hacerlo, pero ¿siempre lo logra?

Los pacientes graves que ingresan en terapia intensiva, obligatoriamente tienen que ser sometidos a una serie de técnicas agresivas, importantes para su evaluación terapéutica, pero no exentas de riesgos. Cuando estas posibilidades de riesgo se presentan pueden pasar a ocupar un primer plano en la gravedad del enfermo y siempre potencializan la posibilidad de muerte, a punto de partida de la causa básica de su ingreso; la

ventilación mecánica, los accesos vasculares profundos, las intervenciones de urgencia y otras técnicas son los ejemplos más evidentes en este sentido.

La única recomendación práctica que puede hacerse es tener muy en cuenta la relación entre riesgo-beneficio de la técnica que se vaya a ejecutar, pero esta evaluación nunca logrará impedir al 100 % que ocurran complicaciones motivadas por las acciones del médico y la enfermera; de manera que la beneficencia como principio ético es teórica y mayoritariamente aplicada en las UCI, pero no es un término con garantía del 100 %, sin que necesariamente haya intencionalidad, negligencia o impericia técnica.

Maleficencia. Es un principio también muy claro y muy vinculado con los conceptos expresados en el párrafo anterior.

Justicia social. Este principio constituye un gran problema político de salud, sobre todo en las sociedades occidentales y el mundo subdesarrollado.

En una sociedad socialista, donde todo el mundo tiene acceso a la salud pública, sin distinciones de credos, etnias, ideas políticas o *status* económico, se logra socialmente cumplir al 100 % este principio ético; no obstante, sí es posible que determinado territorio no implante una técnica avanzada, un nuevo medicamento, el uso de un nuevo equipo con ventajas evidentes sobre los demás, etc. Todo esto bien vinculado con el desarrollo constante, sostenido, de la salud pública y con la extensión geográfica de un país, aspecto que necesita especial atención de las autoridades de salud y gobiernos de los países, y que, frecuentemente, está afectado por las dificultades económicas existentes en el mundo a nivel global, los intercambios desiguales, y la no existencia de una estructura económica global mundial, que responda a los intereses de justicia social de la humanidad.

La sociedad está obligada a exigir un cuidadoso uso y control de los recursos destinados a la salud, verificando que se inviertan, con preferencia, en objetivos que permitan obtener el mejor beneficio para el ser humano y que, al mismo tiempo, sean utilizados no solo con criterios de eficacia, sino además de eficiencia, es decir alcancen resultados óptimos con el menor costo posible.

CONCLUSIONES

Un tema como este es difícil de concluir, no obstante se recomienda que en las UCI se tenga en cuenta:

– El análisis cuidadoso de la relación riesgo-beneficio en el manejo del paciente.

– El respeto a los principios éticos del paciente y su familia; este punto está muy vinculado con explicaciones detalladas, decisiones colectivas y realidad científica del momento en que ocurran los hechos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bay area network of Ethics Committe (BANEC). Nonbeneficial treatment Working Group: Nonbeneficial or futile medical treatment: conflict resolution guidelines for the San Francisco bay Area. *West J Med* 1999; 170: 287-290.
- Bronheim HE, Iberti TJ, Benjamin E et al. Depression in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1985; 13: 985-987.
- Callahan D. Autonomy: A moral good, not a moral obsession. *Hastings Cent Rep* 1984;14:40-42.
- Cassarett DJ, Daskal F and Lantos J. Experts in ethics. *Hasting Cent Rep* 1998;28: 6-11.
- Castillo Valery A. Declaración de ética de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. In: *Avances en Medicina Intensiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1999; 283-287.
- Consensus statement of the Society of Critical care medicine's. Ethics Committe regarding futile and other possibly inadvisable treatments. *Crit Care Med* 1997; 25:887-891.
- Danis M, Mutran E, Garret JM et al. A prospective study of patients preferences, life sustaining treatment and hospital costs. *Crit Care Med* 1996; 24: 1811-1817.
- Fetters MD, Churchill L and Danis M. Conflict resolution at the end of life. *Crit Care Med* 2001; 29(5): 921-925.
- Gómez Rubí JA. La influencia de la escasez de recursos en la limitación del esfuerzo terapéutico. En: *Net A. Etica y Costes en Medicina Intensiva*. Barcelona: Springer-Verlag, 1996; 103-110.
- _____. La medicina crítica en la era de la Bioética. In: *Martín Santos y Gómez Rubí. Avances en medicina Intensiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1999:273-281.
- Hanson L, Danis M, Garret JM et al. ¿Who decides? Physician specialty and use of life sustaining treatments. *Arch Intern Med* 1996; 156:785-789.
- Jackson DI, Younger DS. Patients autonomy and death with dignity: some clinical caveats. *New Eng J Med* 1979;301:404-408.
- Luce JM and Alpers A. End of life care: What do the US courts say? *Crit Care Med* 2001; 29: N40-N45.
- Luce JM. Physicians do not have responsibility to provide futile or unreasonable care if a patient or family insists. *Crit Care Med* 1995;23:760-766.
- _____. The art of negotiating. *Crit care Med* 2001; 29(5): 1078-1079.
- Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD. Impact of ethics consultation in the intensive care setting: A randomized controlled trial. *Crit care Med* 2000; 28:3920-3924.
- Society of Critical Care Medicine Ethics Committe. Consensus statemente in the triage of critically ill patients. *JAMA* 1994;271: 1200-1203.
- Suárez Álvarez JR, Caballero Beltrán JH. Conceptos bioéticos actuales aplicados a la medicina intensiva. En: *Montejo JC. Manual de Medicina Intensiva*. Madrid: Mosby, 1995; 493-497.
- Swenson MD. Scarcity in the Intensive Care Unit: principles of justice for rationing ICU beds. *Am J Med* 1992; 92:551-555.

The background of the slide features a microscopic view of cells, likely from a histological section. The cells are stained, showing purple nuclei and pink cytoplasm/extracellular matrix. In the center, there is a prominent, dense, reddish-brown fibrous or cellular structure, possibly representing a lesion or a specific tissue component. The overall image is slightly blurred, giving it a soft, illustrative appearance.

Sección II

**Aspectos básicos de las
lesiones y muerte celular**

SISTEMA ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

M. MASJUÁN DEL PINO

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) es una región de genes altamente polimórfica, cuyos productos se expresan de forma codominante en la superficie de una gran variedad de células (Tabla 2.1).

Se identificó en la década de los años cuarenta debido a su papel en el rechazo de trasplantes, por lo cual a las proteínas codificadas por el MHC se les denominó *antígenos de histocompatibilidad*. Sin embargo, aunque esto es importante, el papel central de los genes del MHC en la respuesta inmune fue explicado en los años setenta con la demostración de que los linfocitos T antígeno-específicos, no reconocen antígenos en forma libre o soluble, pero sí reconocen porciones de antígenos proteicos que están unidos no covalentemente a los productos del MHC.

El MHC en el ser humano se denomina HLA, por las siglas, en inglés, de antígenos leucocitarios humanos. Se encuentra en el brazo corto del cromosoma seis ocupando una extensión aproximada de 3 500 kD (tamaño similar al del genoma completo de la *Escherichia. coli*).

El individuo hereda un cromosoma seis de cada uno de sus progenitores, que lleva un genotipo haploide HLA, denominado *haplotipo*, con determinados alelos en cada uno de sus *loci*. Así pues, el haplotipo es la combinación de alelos de cada unidad. Dado que hay diversos *loci*, y dentro de cada uno de ellos existe un gran polimorfismo, en una población normal habrá un número muy elevado de haplotipos diferentes. Al ser codominantes los genes HLA, en una célula pueden detectarse dos haplotipos, uno de cada parental.

El sistema HLA codifica para moléculas del MHC clase I y clase II, así como para otras proteínas. Está

organizado, del centrómero al telómero, de la manera siguiente:

- Genes clase II: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.
- Genes de complemento: C2, C4A, C4B y factor B (llamados genes de región clase III).
- Genes de *heat shock protein* (HSP-70) y de citoquinas (factor de necrosis tumoral [TNF], linfotóxina β [LT β] y linfotóxina [LT]).
- Genes de clase I: HLA-B, HLA-C y HLA-A.

Los genes de HLA son los más polimórficos del genoma humano, particularmente en el caso de moléculas que tienen un papel mayor en la presentación del antígeno, a saber, las moléculas clase I, HLA-A y HLA-B, y las moléculas clase II, HLA-DR y HLA-DQ. Además, se ha demostrado por secuenciamiento de ADN, que el polimorfismo definido serológicamente por anticuerpos, en realidad infravaloraba de forma sustancial el verdadero polimorfismo molecular (Tabla 2.1).

La definición de subtipos moleculares es bastante relevante para entender la asociación HLA-enfermedad, ya que la mayoría de tales asociaciones estuvo inicialmente basada en asociaciones serológicas con un tipo de HLA específico. Así la determinación de asociaciones con variantes moleculares específicas ha provocado, a menudo, un aumento significativo del riesgo.

Una nueva nomenclatura se ha desarrollado para distinguir subtipos moleculares relacionados con alelos mayores. El gen específico designado está separado por un asterisco de un número de cuatro dígitos: los primeros dos dígitos denotan la especificidad del alelo mayor y los dos últimos, el subtipo molecular. Por ejem-

Tabla 2.1. Comparación de alelos HLA detectados por tecnologías serológicas y moleculares

	Isotipo HLA	Alelos definidos por secuenciamiento de DNA	Productos alélicos definidos serológicamente
Clase I	HLA-A	50	39
	HLA-B	97	46
	HLA-C	34	15
Clase II	HLA-DRA	2	0
	HLA-DRB1	106	14
	DRB3	4	1
	DRB4	5	1
	DRB5	5	1
	HLA-DQA1	15	0
	HLA-DQB1	26	7
	HLA-DPA1	8	0
	HLA-DPB1	59	6

Tomado de: *Cecil Textbook of Medicine*, 21st ed., 2000.

plo, DRB1 *0301 definen la cadena B de una variante molecular (*split*) de HLA-DR3 (la cual es también descrita por tipificación serológica como HLA-DR17).

DISTRIBUCIÓN CELULAR DE LOS ANTÍGENOS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD. ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS MHC

Los productos clase I están compuestos por una glicoproteína transmembranal de 44 kD: cadena pesada O, en un complejo no covalente con un polipéptido de 12 kD no polimórfico, que no está unido directamente a la membrana β_2 microglobulina, codificado por un gen en el cromosoma 15. La porción extracelular de la cadena pesada consta de tres dominios: α_1 , α_2 , α_3 .

Los dominios α_3 y β_2 microglobulina presentan secuencias relativamente conservadas y de gran homología con las regiones constantes de las inmunoglobulinas. Es en el dominio α_3 donde se encuentran los sitios de unión para los linfocitos T CD8+. Los dominios α_1 y α_2 están orientados de manera que interactúan uno con otro y forman una hendidura limitada por dos regiones de α hélice, que forman las paredes, y ocho segmentos de conformación β que corresponden al suelo de la hendidura.

Esta hendidura tiene un tamaño tal que puede unir fragmentos proteicos de 9 a 11 residuos de aminoácidos

y es el lugar donde los péptidos extraños se unen a la molécula clase I, para que sean presentados a las células T. En la hendidura se encuentran las zonas polimórficas de residuos de aminoácidos que definen los diferentes alelos.

La generación de fragmentos peptídicos en las células, su asociación con las moléculas MHC y el transporte a la superficie celular, es un proceso complejo. En esta secuencia están involucrados complejos proteolíticos (proteosomas), los cuales digieren las proteínas antigénicas en pequeños péptidos y transportan los fragmentos del citoplasma al retículo endoplasmático. Dentro del retículo endoplasmático, los péptidos se ligan a la hendidura que une antígenos de las cadenas pesadas de las moléculas clase I recientemente sintetizadas, que entonces se asocian con β_2 -microglobulinas para formar un trímero estable, el cual se transporta a la superficie de la célula para la presentación a los linfocitos T citotóxicos CD8+.

En esta interacción, el receptor de células T (TCR) reconoce al complejo MHC-péptido y a la molécula CD8, y actúa como un correceptor, uniéndose al dominio no polimórfico α_3 de la cadena pesada de clase I. Células T citotóxicas CD8+ pueden reconocer péptidos virales (u otros) solo si se presentaron como un complejo con los mismos antígenos de la clase I (restricción MHC).

En la vigilancia de células T, moléculas MHC propias son aquellas que se expresaron durante la madu-

ración dentro del timo. Ya que una de las funciones importantes de las células T CD8+ es eliminar células infectadas por virus, tiene sentido que presenten expresión extendida de los antígenos HLA clase I.

Las moléculas clase II están formadas por dos cadenas polipeptídicas asociadas no covalentemente: cadenas α y β ; estas cadenas son codificadas por genes diferentes del MHC y, con pocas excepciones, las dos son polimórficas.

La cadena α (32–34 kD) es ligeramente mayor que la cadena β (29–32 kD) como resultado de una mayor glicosilación. Más de las dos terceras partes de las cadenas están localizadas en el espacio extracelular.

La secuencia de aminoácidos revela semejanzas estructurales con las moléculas clase I, por lo que constituyen un modelo tridimensional análogo al de estas. Estas similitudes estructurales fundamentales entre las moléculas clase I y clase II están, especialmente, en la hendidura de unión de péptidos.

Los residuos polimórficos se concentran también en los dominios α_1 y β_1 y, al igual que en las moléculas clase I, el polimorfismo genético de las moléculas clase II determina la superficie química de la hendidura, además, es el responsable principal de la especificidad y afinidad de la unión del péptido y el reconocimiento de células T. Cada molécula clase II es capaz de presentar un elevado número de péptidos diferentes, de 12 residuos de aminoácidos o más. Las moléculas clase II más el péptido, son reconocidos por los linfocitos T CD4+.

La naturaleza de los péptidos que se ligan a las moléculas clase II es diferente a la de los péptidos que se unen a las moléculas clase I. En general, las moléculas clase II presentan antígenos exógenos (por ejemplo, microbios extracelulares y proteínas solubles) que son internalizados y procesados en los endosomas o lisosomas.

Los péptidos resultantes de la hidrólisis se asocian con los heterodímeros de la clase II ensamblados en el retículo endoplasmático. Finalmente, el complejo del péptido-MHC se transporta a la superficie de la célula, donde puede ser reconocido por células T auxiliares CD4+. En esta interacción, la molécula CD4 actúa como el correceptor. Ya que las células T CD4+ solo pueden reconocer antígenos en el contexto de moléculas propias de la clase II, ellos presentan restricción clase II.

En contraste con la clase I, la distribución histórica de los antígenos MHC clase II, está principalmente restringida a células presentadoras de antígeno (macrófago, células dendríticas y células B). Sin embargo, la expresi

ón de moléculas clase II puede ser inducida en varios tipos celulares, incluyendo las células del endotelio y fibroblastos, por la acción del IFN-gamma.

El papel de los antígenos clase II en la inducción de células T auxiliares tiene una presión importante en la regulación genética de la respuesta inmune. No está completamente claro cómo las moléculas clase II regulan la respuesta inmune, pero hay dos mecanismos posibles:

- Una posibilidad descansa en que los diferentes péptidos antigénicos se ligan a diferentes productos génicos de la clase II. Un individuo expresa una respuesta inmune vigorosa contra un antígeno solo si hereda el gen o los genes para aquellas moléculas clase II que puede ligar el antígeno nominal y puede presentarlo a las células T auxiliares. Las consecuencias de heredar un gen determinado clase II determina en la naturaleza del antígeno unido a la molécula clase II. Por ejemplo, si el antígeno fuera un péptido de polen de ambrosía, el individuo estaría genéticamente predispuesto a padecer una hipersensibilidad tipo I. Una capacidad heredada de ligar un péptido bacteriano puede proporcionar resistencia para enfermar evocando una respuesta de anticuerpo o quizás induciendo una respuesta autoinmune si el anticuerpo reacciona cruzadamente con tejidos normales.
- La otra posibilidad está relacionada con el papel de las moléculas de MHC formando el repertorio de células T. Durante la diferenciación intratímica, se seleccionan solo células T que pueden reconocer moléculas de MHC propias para la exportación a la periferia (tolerancia inmunológica). Así, el tipo de moléculas de MHC que las células T encuentran durante su diferenciación, influye en la capacidad funcional de células T maduras periféricas.

Por tanto, la expresión de ambas clases de moléculas del MHC está regulada, a nivel transcripcional, por la diferenciación celular, en una célula y en tejido específicos, y por un estímulo extrínseco inmune e inflamatorio.

FUNCIONES DE LAS MOLÉCULAS DE ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

En lo expuesto queda evidenciado que las moléculas del MHC son esenciales para el reconocimiento inmunitario. Su principal función es unir fragmentos de péptidos extraños y formar un complejo que pueda ser reconocido por las células T.

Las células T citotóxicas CD8+, involucradas en el reconocimiento y rechazo de células infectadas por virus y células tumorales, reconocen el antígeno unido a moléculas clase I y las destruyen. Las células T CD4+ reconocen el antígeno unido a moléculas de la clase II en las células presentadoras de antígenos; entonces, pueden cooperar con los linfocitos B para inducir la producción de anticuerpos y liberar citoquinas que ayudan a los macrófagos a destruir los microorganismos intracelulares.

Cuando un animal es infectado por un virus, sus linfocitos T citotóxicos quedan sensibilizados y destruirán las células infectadas por ese virus. Sin embargo, estos linfocitos no podrán destruir células infectadas por el mismo virus que tenga un haplotipo HLA distinto. Este fenómeno se conoce como citotoxicidad restringida por el haplotipo o restricción MHC, e implica un doble reconocimiento de un antígeno viral y una molécula HLA propia. De hecho, las moléculas clase I son como señales que guían a las células citotóxicas hacia sus dianas.

La restricción MHC se aplica también a los linfocitos T auxiliares, que reconocen el antígeno en los macrófagos y en los linfocitos B en asociación con las moléculas clase II. En este caso, las moléculas clase II actúan como señales de reconocimiento entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos. Estas interacciones genéticamente restringidas son características de las reacciones inmunitarias en que están involucradas las moléculas del MHC.

En cuanto a la variación alotípica, es decir, al enorme polimorfismo dentro de las moléculas MHC, se ha propuesto que su función es impedir que los microorganismos evadan al sistema inmune, ya que si existiera un número limitado de moléculas MHC, un microorganismo podría cambiar sus antígenos de superficie hasta conseguir una estructura que no pudiera unirse a ninguna molécula MHC, de manera que las células T no podrían reconocerlo. Sin embargo, con muchas moléculas del MHC disponibles dentro de un gran pool génico, es improbable que surja un antígeno incapaz de unirse a ninguna de estas moléculas. Una ventaja selectiva contra la enfermedad infecciosa, asociada con heterocigocidad aumentada a las moléculas clase I y clase II del sistema HLA, se cree que representa un papel mayor manteniendo la extraordinaria diversidad alélica de estos genes. Se ha reportado que un máximo de heterocigocidad HLA de los *loci* de moléculas clase I (A, B, y C) retarda el ataque del síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA) entre pacientes infectados con HIV-1, mientras que individuos homocigóticos de uno o más *loci* progresan rápidamente a la enfermedad y muerte.

La "contrapartida" es que la posesión de determinados antígenos de histocompatibilidad hace que el individuo sea más susceptible a presentar determinadas enfermedades, como la espondilitis anquilosante o la enfermedad de Reiter, en el caso de HLA-B27, o la esclerosis múltiple, en el caso de HLA-A3 o B7.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES

Han pasado más de 30 años desde el primer informe en que la susceptibilidad a una enfermedad fue asociada con la herencia de un gen de HLA específico. Desde el descubrimiento de un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de la enfermedad de Hodgkin en pacientes que heredan ciertos genes de HLA-B, tales asociaciones se han planteado para más de 500 enfermedades diferentes.

En muchos de estos casos, el aumento en la susceptibilidad es bastante débil y, en algunos, puede representar un análisis estadístico defectuoso o una ocurrencia de la oportunidad. En otros, sin embargo, la asociación es muy fuerte e impele a la conclusión de que los genes dentro del complejo de HLA tienen un papel en la patogénesis de la enfermedad.

En la tabla 2.2 se presentan algunas enfermedades asociadas con HLA.

La importancia de genes de HLA en la predisposición para enfermar, normalmente se expresa como el riesgo relativo o la proporción de la frecuencia con la que una enfermedad ocurre en individuos que llevan un gen HLA particular, dividida por su frecuencia en aquellos que no lo llevan.

Como se ilustró en la tabla, el riesgo relativo entre enfermedades particulares y moléculas de HLA es reportado, para variaciones marginalmente significantes (por ejemplo, 2,0 para la enfermedad de Hodgkin en individuos que expresan la molécula HLA-DP3), con un papel preponderante, que determina la susceptibilidad a la enfermedad (por ejemplo, un riesgo relativo mayor que 80 de desarrollar espondilitis anquilosante en individuos que tienen HLA-BH27).

Tabla 2.2. Asociaciones HLA-enfermedades seleccionadas

Enfermedad	Molécula HLA	Riesgo relativo aproximado
Espondilitis anquilosante	B27	70-150
Síndrome de Reiter	B27	37- 40
Uveítis aguda anterior	B27	8-20
Hemocromatosis hereditaria	A3, B14 *	90
Enfermedad de Behcet	B5	3-6
Narcolepsia esporádica	DR2, DQ6	130
Esclerosis múltiple	DR2	3-6
	DR2, DQ6	12
Enfermedad celiaca	DR3	10-13
	DQ2	>250
Enfermedad de Graves	DR3	4
Glomerulonefritis idiopática membranosa	DR3	6-12
Hepatitis crónica activa	DR3	7-9
Lupus eritematoso sistémico	DR3	3-6
Diabetes mellitus insulino dependiente	DR3	3-5
	DR4	3-6
	DR3/DR4 **	14-20
	DR3, DQ8	35-100
	DR	0,2
	DQ6	0,02
Artritis reumatoide seropositiva	DR4	4-10
Artritis reumatoide pauciarticular juvenil	DR5	3-5
Pénfigo vulgar	DR4	14-21
	DR8	5-8
Dermatitis herpetiforme	DR3	15-18
Síndrome de Goodpasture	DR2	16-20
Enfermedad de Hodgkin	DP3	2

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{(\% \text{ pacientes con enfermedad asociada moléculas HLA}) (\% \text{ controles sin enfermedad asociada moléculas HLA})}{(\% \text{ pacientes sin enfermedad asociada moléculas HLA}) (\% \text{ controles con enfermedad asociada moléculas HLA})}$$

*Denota el riesgo relativo de haplotipo extendido. **Denota el riesgo relativo en heterocigóticos.

Nota: los rangos de riesgo relativo son de estudios diferentes en la literatura publicada, con diferencias significativas que normalmente reflejan estudios en poblaciones étnicas distintas, quizás con frecuencia diferente de subtipos moleculares asociados con enfermedades.

Tomado de: *Cecil Textbook of Medicine*, 21st ed., 2000.

Como se puede apreciar, la tabla revela algunas conclusiones generales y unas sorpresas. Entre las conclusiones están que las enfermedades asociadas con HLA se han identificado, virtualmente, en cada sistema principal y, adicionalmente, la mayoría sustancial de estas enfermedades se considera como autoinmune. Una segunda conclusión es que la mayoría de las afecciones están asociadas con las moléculas HLA-DR y HLA-DQ del complejo de HLA, pero con algunas excepciones notables, en particular el gen de la clase I HLA-B27.

Trabajos recientes han señalado asociación HLA y enfermedad de Alzheimer, tuberculosis, enfermedad hepática alcohólica y muchas otras.

Entre las sorpresas está la observación de que el papel del sistema inmune no está claro en algunas de

las enfermedades altamente asociadas dramáticamente, como la relación de narcolepsia con herencia de HLA-DR2, DQ6, que tienen un riesgo relativo de casi 130. Además, en algunos casos, la herencia de un alelo de HLA específico está asociada con protección más que con susceptibilidad a una enfermedad.

El mejor conocido de estos casos es la asociación negativa de HLA-DR2 y DQ6 con susceptibilidad a diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM). También se plantea el riesgo reducido en la severidad de la coccidioidomycosis, relacionado con HLA-DR1 y DQ-B1. Globalmente, sin embargo, el peso de estas observaciones conduce a la conclusión de que los genes del complejo de HLA están muy involucrados en la patogénesis de enfermedades autoinmunes.

Un corolario lógico es que el papel de moléculas de HLA en la patogénesis probablemente esté relacionado con su participación en el normal funcionamiento del sistema inmune. Esto se evidencia en la deficiencia antigénica de moléculas del MHC clase II.

Muchas personas afectadas por este síndrome recesivo autosómico son de África del Norte. Los pacientes presentan en la infancia temprana diarrea persistente que es a menudo asociada con cryptosporidiosis e infecciones de enterovirales (poliovirus, coxsackievirus). Ellos también tienen una frecuencia aumentada de infecciones con herpesvirus y otros virus, candidiasis oral, pulmonía bacteriana, pulmonía *P. carinii* y septicemia. La inmunodeficiencia no es tan severa como en SCID, lo que se evidencia por su fracaso para desarrollar infección diseminada después de vacunación con BCG o GVHD por las transfusiones de sangres no irradiadas.

Pacientes deficientes de moléculas del MHC clase II tienen un número muy bajo de células T CD4+, pero sí números elevados o normales de células T CD8+. La linfopenia es solo moderada. Los antígenos MHC clase II HLA-DP, DQ y DR son indetectables en las células B y monocitos, aunque las células B están presentes en número normal. Ellos son hipogammaglobulinémicos debido a las respuestas antígeno-específicas dañadas, causadas por la ausencia de estas moléculas antígeno-presentadoras. Además, células B deficientes en antígenos MHC no estimulan cultivo mixto de linfocitos.

La proliferación de linfocitos muestra respuestas normales a mitógenos, pero ninguna a los antígenos. El timo y otros órganos del sistema linfoide son severamente hipoplásicos, y la falta de moléculas clase II resulta, en

selección tímica, anormal. Los defectos asociados de inmunidad de células B y T, y de expresión de HLA, dan énfasis al papel biológico importante de los determinantes HLA en la cooperación celular eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A, Lichtman A, Pober JS. En Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. WB. Saunders Company, 1994.
- Abraham RS, Kudva YC, Wilson SB, Strominger JL, David ChS. Association of a syndrome resembling Wegener's granulomatosis with low surface expression of HLA class I molecules. Lancet 1999;354:1598-1603.
- _____. Insulinitis and loss of tolerance to GAD65 in transgenic mice. Diabetes 2000;49(4):548-554.
- Behrman. Nelson. Textbook of Pediatrics. 16th ed. WB Saunders Company, 2000.
- Bone. Pulmonary and Critical Care Medicine. Morby-Year Book, Inc, 1998.
- Carrington M, Nelson G. HLA and HIV-1. heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. Science 1999;283:1748-1753.
- Cotran R. Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Company, 1999.
- Goldfed AE. Gene associated with Tb development identified. J Am Med Association 1998;279(3):226-228.
- Goldman Cecil. Textbook of Medicine, 21st ed. WB. Saunders Company, 2000.
- Key SW, DeNoon DJ, Salynn B. HLA genotypes can determine time to AIDS. Weekly Plus 1999;2-4.
- Lovie L, Ng S. Influence of host genetics on the severity of coccidiomycosis. Emerging infectious disease 1999;5(5):672-681.
- McFarlane IG. Autoantibodies in alcoholic liver disease. Adiction Biology 2000;5(2):141-152.
- Pennisi, E. Immune gene tied to Alzheimers. Science 1997; 277:1441-1444.
- Travis J. Genetic variation help warda off AIDS. Science 1999;155:250

LINFOCITOS B Y T

M. MASJUÁN DEL PINO

Los linfocitos son las células centrales de la respuesta inmune. La mayoría de los linfocitos en la sangre son pequeños ($10\ \mu$ o menos), aunque las formas mayores resultan comunes. Algunos de estos linfocitos grandes son conocidos como linfocitos granulares grandes porque contienen gránulos azurófilos en su citoplasma. A menudo, la distribución de diámetros de los linfocitos no se comporta normalmente con estas tres crestas: pequeñas, medianas y grandes, porque las dimensiones de las células varían según el método de preparación (Fig. 2.1).

Los linfocitos consisten en poblaciones heterogéneas de células que difieren mucho entre ellas, en cuanto a origen, tiempo de vida, áreas preferidas de ubicación dentro de los órganos linfoides, estructura de la superficie y función.

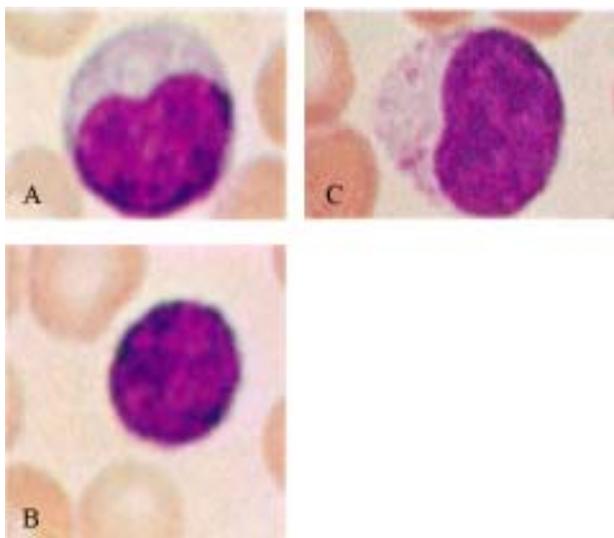


Fig.2.1. Heterogeneidad morfológica de los linfocitos humanos en sangre periférica. A) y B) Linfocitos grandes y pequeños. Coloración: giemsa. C) Linfocitos grandes con gránulos azurófilos.

Aunque algunas características morfológicas como tamaño, granularidad y relación núcleo-citoplasma distinguen las poblaciones de linfocitos entre sí, ellas no proporcionan ningún elemento de su linaje y función.

El método más importante, preciso y cuantitativo utilizado en la actualidad en laboratorios clínicos, es la identificación basada en ciertas glicoproteínas desplegadas en la membrana de los linfocitos, llamadas marcadores.

Dos descubrimientos notables han ayudado en la diseminación de la aplicación rutinaria de análisis de marcadores en medicina clínica: el desarrollo de anticuerpos monoclonales y el desarrollo de la citometría de flujo. De esta forma, los linfocitos se dividen en dos poblaciones principales: linfocitos B, células centrales de la inmunidad humoral, y linfocitos T, células centrales de la inmunidad celular.

Las células B son las únicas capaces de sintetizar moléculas de inmunoglobulinas (Ig) que, en los linfocitos en reposo, permanecen ancladas a la membrana de la célula (mIg). La detección de la mIg es un marcador normalmente usado. Se ha estimado que una célula B lleva de 50 000 a 150 000 moléculas de Ig en su superficie, pero la expresión de Ig varía con la fase de diferenciación y no siempre es accesible para unir al anticuerpo anti-Ig.

Las células T se identifican pronto, por medio de los anticuerpos monoclonales, contra los antígenos asociados a las células T. Estos antígenos, o marcadores, distinguen a estos linfocitos T en dos subpoblaciones funcionalmente diferentes. Algunos de estos anticuerpos monoclonales detectan antígenos, como CD3, que están presentes en todas las células T, mientras que otros interactúan con subpoblaciones diferentes de linfocitos T.

Los marcadores ampliamente usados son CD4, que identifica una subpoblación con función inductora

(auxiliar), y CD8, que identifica una subpoblación con funciones citotóxicas.

Como todas las células sanguíneas, los linfocitos comienzan su diferenciación en la médula ósea, el órgano hematopoyético principal en los seres humanos, pero la terminan en los agregados hísticos del sistema inmune. Células germinales pluripotenciales dan lugar a todos los linajes hematopoyéticos, incluyendo los linfocitos B y T.

Los agregados hísticos del sistema inmune se dividen en órganos linfoides primarios y secundarios. En los seres humanos, los órganos linfoides primarios son la médula ósea y el timo. Los secundarios son el bazo, los nódulos linfáticos, las placas de Peyer del intestino y el anillo de Waldeyer (amígdalas y adenoide).

Esta división, aunque algo arbitraria, mantiene una base anatómica para las dos fases fundamentales de diferenciación del linfocito: la fase antígeno independiente y la fase antígeno dependiente.

Los órganos linfoides primarios se desarrollan antes que los órganos secundarios en la ontogenia y mantienen el microambiente apropiado para la diferenciación antígeno independiente de los linfocitos a partir de los precursores inmaduros.

Al final de esta fase temprana de diferenciación de los linfocitos, se liberan linfocitos inmunocompetentes y pueblan áreas específicas de los órganos linfoides secundarios. Estos mantienen un microambiente óptimo, atraen linfocitos antígeno específicos, dirigen las fases terminales de diferenciación de los linfocitos, y distribuyen las células efectoras totalmente diferenciadas o sus productos a otras partes del cuerpo.

Para los linfocitos B, la médula ósea es el órgano linfoide primario, es decir, la localización donde ocurre su diferenciación hasta célula B madura. En la médula ósea no se almacenan linfocitos B, salvo por períodos breves antes de su liberación en la circulación. El órgano linfoide primario de los linfocitos T es el timo.

Cuando los linfocitos B y T terminan su maduración en la médula ósea y el timo, respectivamente (órganos linfoides primarios), ellos todavía son nativos, es decir, no han encontrado estímulo antigénico.

Los modelos de migración de los linfocitos nativos difieren de los activados (o de memoria). Los linfocitos nativos entran en los órganos linfoides secundarios y se establecen en compartimientos específicos (T dependiente y T independiente). Seguidamente, ellos usan la sangre y la circulación linfática como rutas de tráfico, y migran entre los órganos linfoides secundarios, sin preferencia específica (recirculación).

En contraste, los linfocitos antígeno activados o los linfocitos de memoria migran a los sitios donde ellos han encontrado antígeno. Así, los linfocitos T de memoria

tienden a aumentar en tejidos extranodales, donde con anterioridad han sido antigénicamente estimulados. Estas acumulaciones linfoides, a veces se llaman tejidos linfoides terciarios; están asociadas con superficies epiteliales, como el intestino, el tracto respiratorio, y los sitios de inflamación en la piel y sinovia. En algunas de estas acumulaciones, sin embargo, hay también números pequeños de linfocitos nativos.

LINFOCITOS B

La respuesta inmune humoral refleja las diferentes inmunoglobulinas que son sintetizadas por las células B estimuladas por antígenos. La población total de anticuerpos que un individuo puede producir, llamado el *repertorio de anticuerpos* (estimado por encima de 10^9), es un reflejo de todos los clones de células B capaces de sintetizar y segregar Ig, en respuesta a una estimulación antigénica primaria con diferentes antígenos.

ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Todas las Ig tienen una estructura común, dada por dos cadenas pesadas (H) idénticas y dos cadenas ligeras (L), también idénticas entre sí. Cada cadena L está unida a una cadena H y las cadenas H están unidas entre sí, en todos los casos por puentes disulfuro. Tanto las cadenas H como las L contienen una serie de unidades homólogas repetidas cada una, de aproximadamente 110 residuos de aminoácidos y definidas por un puente disulfuro intracatenario, que se pliegan independientemente en motivos globulares comunes llamados *dominios* de las Ig.

A pesar de estas similitudes, las moléculas de anticuerpos pueden ser divididas en clases y subclases, sobre la base de diferencias en las características fisicoquímicas, tales como: tamaño, carga y solubilidad, y en su comportamiento como antígenos.

Las clases de moléculas de Ig están determinadas por la cadena H. Estas clases son: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM; los miembros de una misma clase tienen el mismo *isotipo*. Estas cadenas son nombradas con las letras del alfabeto griego: $\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$. Los isotipos IgA e IgG pueden ser subdivididos en subclases: IgA₁, IgA₂ e IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, respectivamente. IgG e IgE circulan como monómeros, mientras que las formas segregadas de IgA e IgM son dímeros y pentámeros, respectivamente, estabilizadas por la cadena J (Fig. 2.2). Las funciones efectoras de las inmunoglobulinas difieren en los distintos isotipos de cadena pesada. Hay dos isotipos de cadenas L: kappa (κ) y lambda (λ).

En un individuo hay probablemente más de 10^9 moléculas de anticuerpos estructuralmente diferentes, con una única secuencia de aminoácidos en el sitio de combinación con el antígeno. A esta gran diversidad de estructuras se le atribuye la extraordinaria especificidad de los anticuerpos para los antígenos, ya que cada diferencia de aminoácidos puede provocar una diferencia en la unión al antígeno. Sin embargo, la diversidad de secuencias está confinada a tres pequeños segmentos en el dominio N-terminal de las cadenas H y L.

La secuencia de aminoácidos de este dominio N-terminal es llamada la *región variable* (V), para distinguirla del resto de la cadena (desde C-terminal hasta

el segmento V) que presenta una secuencia de aminoácidos conservada, por lo que se le nombra *región constante* (C). Los tres pequeños segmentos de la región V, que tienen alta diversidad, se conocen como *regiones hipervariables*.

En una Ig intacta, las tres regiones hipervariables de la cadena L y las tres regiones hipervariables de la cadena H se presentan juntas en una estructura tridimensional que forma la superficie de unión al antígeno. Esta estructura o determinante de las Ig, que distingue a una Ig de otra, incluso del mismo isotipo, es llamada *idiotipo* y caracteriza a un clon específico de células B (Fig. 2.3).

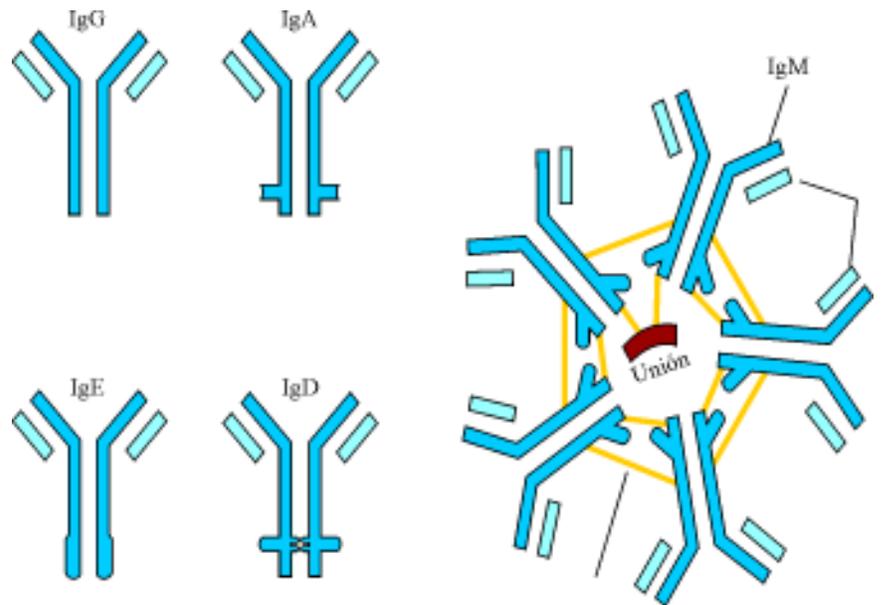


Fig. 2.2. Diagrama de los isotipos de inmunoglobulinas.

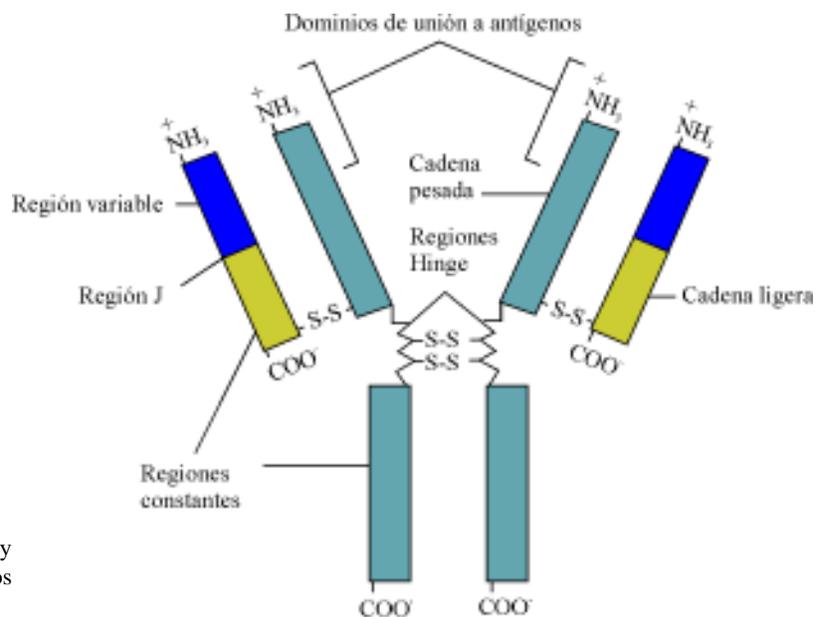


Fig.2 3. Esquema de las regiones variables y constantes de una inmunoglobulina y de los dominios de unión a antígenos.

Cadenas polipeptídicas en una inmunoglobulina

Así, la familia de las inmunoglobulinas ha desarrollado esta estructura basada en la presencia de dominios moleculares en función de sus misiones fundamentales: reconocimiento de un número prácticamente ilimitado de antígenos, y eliminación de estos gracias a una serie de diferentes mecanismos efectores que implican su interacción con componentes del sistema de complemento o membranas celulares.

Esta multiplicidad de misiones -levada a cabo por diferentes dominios moleculares- condiciona la configuración general de la molécula, en la cual se presentan los extremos N-terminales de las cuatro cadenas (dos pares H-L), que forman las regiones variables de esta y en la cual reside la capacidad de unión con el antígeno (región Fab), y los extremos C terminales de las cadenas H, donde reside la totalidad de las funciones efectoras de la molécula (región Fc). Estos fragmentos pueden originarse mediante hidrólisis con papaína o pepsina (Fig. 2.4).

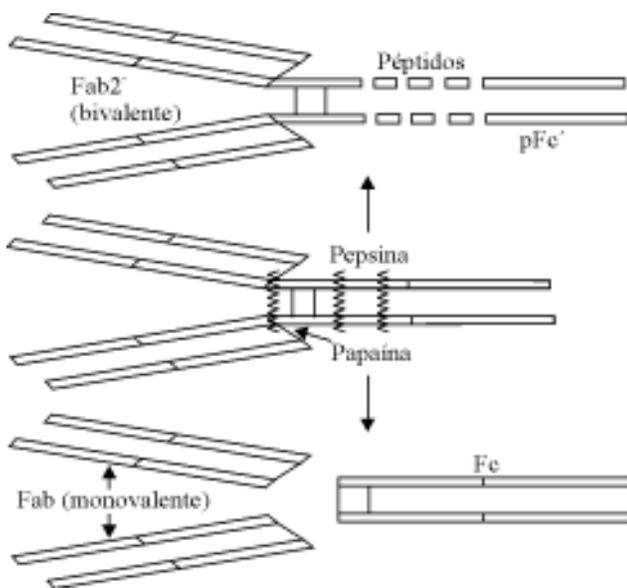


Fig.2.4. Fragmentos proteolíticos de una molécula de Ig. Las flechas indican los sitios de ruptura de la papaína y la pepsina. La hidrólisis con papaína genera la separación de las regiones que unen antígenos (fragmentos Fab) de la porción de la molécula de Ig que activa complemento y se une a los receptores Fc (fragmento Fc). La hidrólisis con pepsina origina un fragmento Fab bivalente.

La unión de la molécula de Ig a la membrana de la célula depende de la presencia de un segmento hidrófobo en el extremo C-terminal de la cadena pesada de las Ig. La mayoría de las células B expresan mIgM y/o mIgD. La IgM unida a membrana (mIgM) está en la forma monomérica, mientras que IgM secretada está en forma pentamérica. Un número menor de células B despliega IgG o IgA.

El receptor antigénico de los linfocitos B son Ig de superficie que presentan el mismo idiotipo de las Ig que serán segregadas por estas células. Las Ig de superficie forman un complejo con varios componentes: una estructura de reconocimiento (mIg), y una estructura transductora (un heterodímero de dos cadenas polipeptídicas [Ig α/β]). Las mIg dan la especificidad para el reconocimiento antigénico a través de sus sitios de unión al antígeno (idiotipo) (Fig. 2.5).

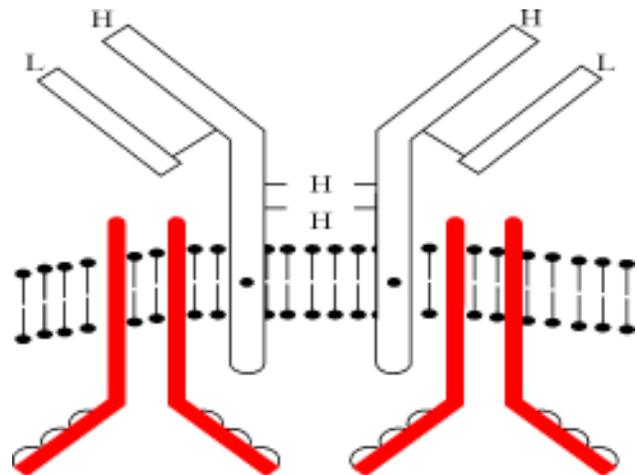


Fig. 2.5. Receptor de células B. Las mIg constituyen el componente antígeno-específico del receptor, las cuales están asociadas no covalentemente con un heterodímero (uno en cada cara), que consiste en dos cadenas Ig α e Ig β . Este heterodímero es el componente de transducción de la señal.

Aproximadamente dos terceras partes de las células B expresan las cadenas L kappa; el resto expresa cadenas L lambda. Las mIg son distribuidas a lo largo de la membrana en pequeños clusters. En los linfocitos B humanos, los clusters están separados entre sí por unos pocos miles de Ångstrom de membrana desnuda, lo que indica restricción en la distribución libre de mIg.

Puesto que solo las células B sintetizan Ig, la presencia de Ig citoplasmática constituye en ellas el marcador más característico de diferenciación celular en las fases avanzadas.

DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS B. HETEROGENEIDAD

Durante su vida, cada linfocito B y su progenie clonal pasan por una serie de estadios bien definidos de maduración o diferenciación, cada uno de los cuales tiene un patrón característico de producción de Ig.

Como lo plantea la hipótesis de selección clonal, la especificidad de los linfocitos para diferentes antígenos

se desarrolla antes de la introducción de los antígenos; la información necesaria para generar el repertorio enormemente diverso de anticuerpos está en el ADN de cada individuo. Los linfocitos B han desarrollado mecanismos genéticos muy efectivos para la generación de este diverso repertorio, a partir de un *pool* de genes de Ig de tamaño limitado (recombinación somática).

Los linfocitos B se forman en médula ósea, a partir de una célula germinal que no sintetiza Ig. Las células progenitoras, estimuladas por contactos directos con las células del estroma de la médula ósea, y por citoquinas secretadas por ellas, comienzan su diferenciación realizando reestructuraciones de sus genes de Ig y expresión de antígenos linaje-específicos. Esta fase de diferenciación es antigenoindependiente y en ella los linfocitos desarrollan su repertorio específico (recombinaciones de los genes VDJ).

El primer tipo celular que sintetiza una cantidad detectable de productos génicos de Ig, contiene solo cadenas H μ ; esta célula es llamada *linfocito pre-B* y se encuentra en tejido hematopoyético (médula ósea, hígado fetal); no expresa Ig funcional, ya que para esto se requiere la síntesis también de cadena L, lo cual no ocurre en este estadio de maduración. Por esto, los linfocitos pre-B no pueden reconocer ni responder a los antígenos.

En el próximo estadio de maduración identificable, se producen también cadenas L de tipo χ o κ , que se asocian entonces a las cadenas H μ y dan lugar a moléculas de IgM funcionales. El ensamblaje completo de IgM con los heterodímeros Ig α /Ig β es un requisito para la expresión de IgM de superficie. Pueden funcionar como receptores antigénicos, pero estas células no tienen la madurez necesaria para proliferar y diferenciarse en respuesta al antígeno; por esta razón son llamadas *células B inmaduras*. En este estadio, la interacción con antígenos propios origina muerte celular o anergia más que activación, por lo que esta propiedad es importante para la aparición de tolerancia a los antígenos propios que las células B desarrollan durante su maduración en médula ósea.

Ya adquirida una Ig completa y, por tanto, una especificidad, las células B migran fuera de la médula ósea y pueden ser encontradas en la circulación periférica y los órganos linfoides secundarios, donde continúan su maduración en ausencia de estimulación antigénica, y se originan las *células B maduras*.

En estas células maduras coexisten cadenas H μ y δ en asociación con las cadenas L κ y χ ; por tanto, presentan en su superficie tanto IgM como IgD. Ambas clases de Ig tienen la misma región V y, de ahí, la

misma especificidad antigénica. Tales células responden a estimulación antigénica; si no interactúan con antígenos, viven pocos días.

Cuando las células B maduras son estimuladas por antígenos (y otras señales) se convierten en *linfocitos B activados*; estas células pueden proliferar y diferenciarse, produciendo una proporción incrementada de Ig citoplasmática que será segregada y, progresivamente, menos mIg. Algunos miembros de la progenie de células B activadas experimentan un cambio de clase (*switching*) en la cadena pesada (isotipo) y comienzan a expresar otras clases de cadenas H diferentes a μ γ , es decir, α , ϵ , γ , pero mantienen el idiotipo.

Otros linfocitos B activados no segregan anticuerpos, sino que persisten como *células de memoria* expresando mIg. Estas células de memoria sobreviven por semanas o meses sin estimulación antigénica posterior y recirculan activamente entre sangre, linfa y órganos linfoides. La estimulación de las células B de memoria por antígenos conduce a la respuesta secundaria.

La diferenciación antígeno-inducida de las células B maduras o de los linfocitos B de memoria, culmina en el desarrollo de células secretoras de anticuerpos, las cuales pueden ser identificadas morfológicamente como células plasmáticas (Fig. 2.6).

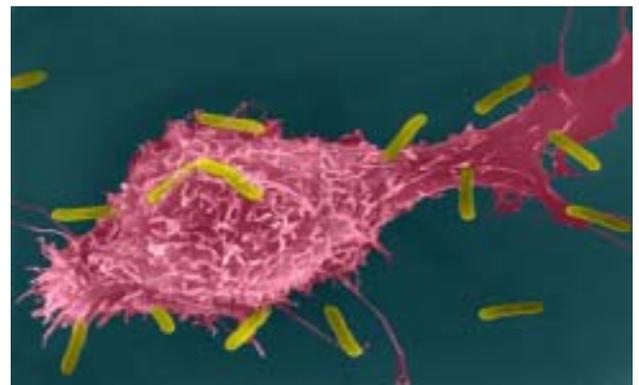


Fig.2.6. Célula plasmática segregando inmunoglobulina.

La especificidad de las regiones V de cada célula y su progenie permanece, esencialmente, sin alteración, pero después de la estimulación antigénica aparecen pequeños cambios, más marcados en la respuesta secundaria que en la primaria, los cuales aumentan la afinidad al antígeno, tanto de las Ig de membrana como de las segregadas, lo que se conoce como maduración de la afinidad.

Además del receptor antigénico (RCB) expresado en la superficie de los linfocitos B, durante la diferenciación de estos ocurren variaciones de su inmunofenotipo (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Algunas moléculas de superficie de los linfocitos B y su posible función

Molécula	Función/significación	Estadio de diferenciación
Moléculas MHC clase II	Papel en las interacciones célula B/célula Th	Comienzan su expresión en células pre-B y se mantienen en todas las situaciones
CD 40	Papel en las interacciones célula B/célula Th	Células B maduras activadas, células plasmáticas
CD 5	Marcador de linfocitos B	5–10 % de células B circulantes
CD 10 (CALLA)	Marcador de leucemias agudas	Linfocitos pre-B
CD 19	Papel en la activación de células B	Células B maduras
CD 20	Papel en la activación de células B	En todos los estadios.
CD 21	Papel en la activación de células B	Células B maduras
B 7	Coestimulador para la activación de células T	Células B activadas
CD 45 RB	Forma del antígeno común leucocitario	En todos los estadios
Receptores de complemento: Receptor C3b (CD 35)	Regulación de la activación de células B	
Receptor C3d		
Receptor Fc FcγR _{II} (CD 32)	Control de la retroalimentación negativa de la activación de células B	

LINFOCITOS T

Los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos derivados de proteínas antigénicas, unidos a proteínas de superficie codificadas por los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Una parte de los linfocitos de sangre periférica humana forma rosetas con eritrocitos de carnero. Durante muchos años, las rosetas eran el marcador principal de los linfocitos T, pero han sido reemplazadas por anticuerpos monoclonales. Se han identificado enzimas en la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo de células de T.

El marcador de células T más fiable es la alfa naftil acetato esterasa (ANAE), una enzima lisosómica. La purina nucleósido fosforilasa (PNP) y el adenosín deaminasa (ADA) son enzimas que caracterizan fases diferentes de diferenciación de linfocitos T. Los timocitos inmaduros contienen niveles altos de ADA y niveles bajos de PNP, mientras que los linfocitos T maduros muestran el modelo opuesto de distribución de las enzimas. Su ausencia da lugar a la acumulación de deoxynucleótidos que son muy tóxicos para los linfocitos.

El marcador enzimático más usado, con aplicaciones en el estudio de la diferenciación de los linfocitos y las enfermedades hematopoyéticas malignas, es la enzima terminal deoxinucleotidil transferasa (TdT). La TdT se encuentra en el núcleo y citoplasma, y agrega

deoxinucleósidos trifosfatados al extremo 3'-OH de polideoxinucleótidos sin la necesidad de un molde.

Las dos subpoblaciones fundamentales de los linfocitos T son los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+. Estos últimos reconocen péptidos unidos a moléculas MHC de clase I y proporcionan el principal mecanismo de defensa del huésped contra los microorganismos intracelulares (inmunidad celular).

Los péptidos derivados de proteínas del medio extracelular son presentados en asociación con moléculas MHC clase II y reconocidos por linfocitos T CD4+, los cuales, esencialmente, son células auxiliares (linfocitos Th). Los linfocitos Th son requeridos para la inducción de respuesta inmune humoral y celular.

ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE CÉLULAS T

El receptor antigénico de las células T (RCT) es un heterodímero constituido por dos cadenas polipeptídicas, designadas como alfa (α) y beta (β); hay una pequeña población que presenta, en su lugar, cadenas gamma (γ) y delta (δ). Existen grandes semejanzas entre estas cadenas y las cadenas de las Ig (RCT pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas).

Ambas cadenas, α y β , tienen una región constante (C) y otra variable (V); la estructura terciaria de la región V del RCT es semejante al dominio V de las

Ig. Las respectivas regiones C de las cadenas α y β contienen cuatro dominios funcionales cada una. A diferencia de las Ig, las cadenas α y β del RCT no experimentan cambios en la expresión de la región C durante la diferenciación celular (cambio isotípico) y esta región no participa en funciones efectoras, como ocurre en las Ig. Hay tres regiones hipervariables en ambas cadenas que, presumiblemente, son las regiones que reconocen al antígeno extraño y la molécula MHC propia.

Tanto la expresión del RCT en la superficie celular como su función en las células activadas, dependen de otras proteínas que no están covalentemente unidas al heterodímero. Juntas, estas proteínas forman el *complejo RCT funcional*. Tres miembros de este complejo son llamados proteínas CD3 e incluyen a las cadenas δ, ϵ, γ ; además, presentan un homodímero de cadenas theta (ζ) o un heterodímero de cadenas theta-nu ($\zeta\eta$) (Fig. 2.7).

Los péptidos resultantes del procesamiento antigénico se unen a la molécula MHC clase I (o clase II). El RCT se une tanto a la molécula MHC como al péptido (Fig. 2.8).

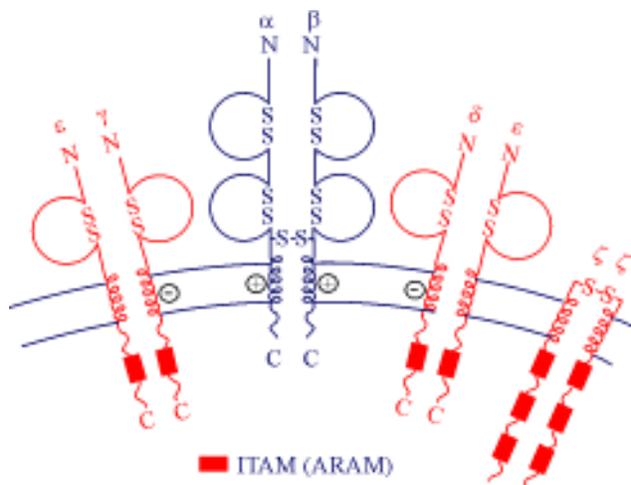


Fig.2.7. Complejo RCT. El complejo del receptor de células T consta de dos componentes: sitio de unión al ligando (reconocimiento antigénico) y otro de transducción de señal. El componente de reconocimiento antigénico tiene dos cadenas polipeptídicas (variables) α y β . El componente de transducción de señal está formado por dos grupos de proteínas; tres de ellas: gamma (γ) delta (δ) y épsilon (ϵ) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y colectivamente se conocen como CD3; dos de ellas consisten en un homodímero (dos proteínas theta - ζ -) o un heterodímero (theta-nu- $\zeta\eta$). La estequiometría mostrada en la figura es una de las posibles ($\alpha\beta\delta\epsilon\zeta_2$).

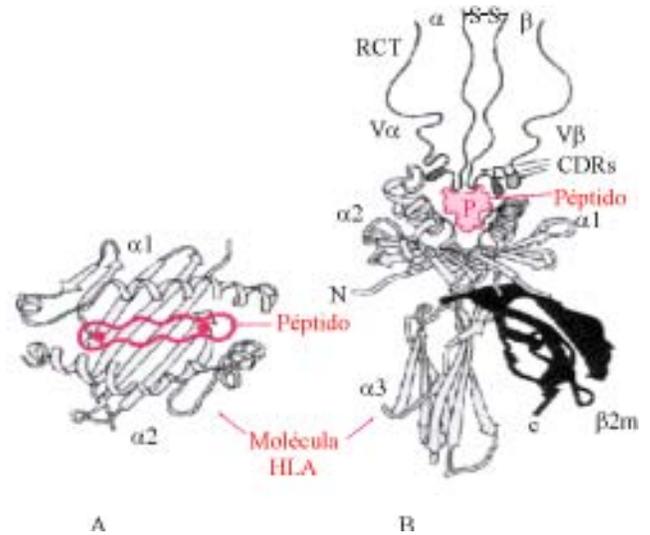


Fig. 2.8. Reconocimiento del RCT del péptido unido a moléculas clase I o clase II del MHC. A) Los péptidos resultantes del procesamiento antigénico se unen a la molécula MHC. B) El RCT se une tanto a la molécula MHC como al péptido.

DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T. HETEROGENEIDAD

El timo es continuamente colonizado por progenitores hematopoyéticos que tienen genes para el RCT. Los precursores de células T originados en la médula ósea son CD34+. Las células CD34+ son heterogéneas desde el punto de vista funcional. La mayoría de estas células son negativas para CD3, CD4 y CD8 (triple negativas o TP).

Los progenitores de células T migran al timo bajo la influencia de agentes quimiotácticos. Uno de estos factores es la beta2 microglobulina. Las células se localizan, en un inicio, en la unión corticomedular o subcapsular, pero el punto exacto de entrada todavía es polémico. Porque hay una barrera hematotímica, las células precursoras pueden utilizar el paso transcapsular como lo hacen las macromoléculas. Para pasar la pared vascular, las células germinales usan moléculas de adhesión como CD44 e integrinas alfa6.

El estroma tímico es muy heterogéneo. Consiste en células epiteliales, macrófagos y células dendríticas interdigitales. Por otra parte, la importancia del microambiente tímico dirigiendo la diferenciación de células T ha sido reconocida desde hace mucho tiempo.

Las interacciones entre las células del estroma y los timocitos están mediadas por comunicación directa (moléculas de adhesión) y mediadores (citoquinas y hormonas tímicas). La adhesión de timocitos a las células epiteliales es mediada por CD2 y la molécula de función linfocitaria-3 (LFA-3, CD58), ICAM y LFA-1.

De las citoquinas que se han implicado en la diferenciación de células T, la IL-7 es esencial. Es producida constitutivamente por células epiteliales e induce la proliferación de timocitos TN. Otras citoquinas, como IL-1, IL-2 e IL-4 participan en la diferenciación de los timocitos. Las hormonas tímicas son ocasionadas por células epiteliales y pueden inducir, *in vitro*, funciones asociadas con células T maduras. Algunas de las hormonas se han aislado en forma pura. Las timosinas son una familia de péptidos presentes en extractos tímicos. La timulina es un péptido de nueve aminoácidos con homología con las timosinas. La timopoyetina induce expresión de marcadores de células T en células de médula ósea.

Durante la maduración, los eventos intratímicos que ocurren llevan a la expresión coordinada de RCT para el antígeno y correceptores, receptores de factor de crecimiento y moléculas de adhesión. La maduración procede a través de las interacciones con células del microambiente tímico. Aquí ocurre su completa diferenciación hasta células T funcionalmente maduras y con tolerancia a lo propio. Los eventos más cruciales de la diferenciación son el reordenamiento de los genes del RCT y la selección del repertorio de células T.

Existen tres estadios de la diferenciación tímica: ausencia de expresión de CD4 y CD8 (dobles negativos o DN), coexpresión de CD4 y CD8 (dobles positivos o DP), y expresión de CD4 o CD8 (simple positivo o SP). La diferenciación procede en una forma ordenada de DN a DP a SP.

En el primer estadio de maduración (DN) solo se expresa el antígeno CD2 entre los marcadores específicos de los linfocitos T; estas células están localizadas en la región subcapsular del timo y constituyen, aproximadamente, del 3 al 10 % de la población tímica total. Las células presentan una morfología blástica.

En el segundo estadio, los timocitos expresan los marcadores CD4, CD8 y CD1. La característica distintiva en esta etapa es la coexpresión de los marcadores CD4 y CD8 por la misma célula (DP). Estos timocitos aún no son capaces de responder a estímulos antigénicos. Están localizados, en esencia, en la zona cortical del timo y constituyen, aproximadamente, del 70 al 80 % de la población tímica.

En la tercera etapa, los timocitos pierden la expresión del antígeno CD1, se establece la disociación de la expresión de los antígenos CD4 y CD8 (SP), y se adquiere el complejo molecular TCR. Estos linfocitos se consideran fenotípica y funcionalmente como linfocitos T inmunocompetentes o maduros, es decir, susceptibles de

reaccionar frente a estímulos antigénicos y de adquirir funciones efectoras. Representan del 15 al 20 % de la población total y se localizan, principalmente, en la región medular del timo, de donde migran al torrente sanguíneo y pueblan los órganos linfoides secundarios.

La población CD3+ CD4+ CD8- posee capacidad inmunopotenciadora y reguladora de las interacciones de los linfocitos T con otros linfocitos T, con linfocitos B y con macrófagos, mientras que la subpoblación CD3+ CD4- CD8+ ejerce la función efectora citotóxica.

PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Las propiedades más importantes de la respuesta inmune humoral son las siguientes:

- Los antígenos proteicos no inducen respuesta de anticuerpos en ausencia de linfocitos Th. Por esta razón, las proteínas son clasificadas como antígenos timodependientes/Tdependientes. La demostración del papel de los linfocitos Th es la base del concepto de que las células B en reposo requieren dos tipos de señales o estímulos para su proliferación y diferenciación. Una señal es dada por el antígeno, el cual interactúa con las moléculas de Ig de membrana y, en general, con el receptor de linfocitos B de células específicas. La segunda señal la proveen los linfocitos T y sus productos segregados.
- Antígenos no proteicos, como los polisacáridos y lípidos, inducen respuesta inmune sin participación de los linfocitos Th; por eso, estos antígenos son llamados timo independientes.
- Las respuestas inmune humoral primaria y secundaria se diferencian cuantitativa y cualitativamente en muchos aspectos. En primer lugar, la respuesta inmune secundaria se desarrolla más rápido que la primaria y mayor cantidad de anticuerpos es producida en esta respuesta. Esto es un claro ejemplo de la memoria inmunológica. La respuesta inmune primaria es resultado de la activación de células B no estimuladas previamente, mientras que la secundaria es debida a la estimulación de células de memoria. En segundo lugar, la clase dominante de Ig segregadas en la respuesta primaria es, por lo general, IgM porque las células B en reposo expresan esta clase de Ig (e IgD, la cual es raramente segregada). Por el contrario, otros isotipos de Ig, tales como IgA, IgG,

IgE, están relativamente incrementados en la respuesta secundaria, como resultado del cambio isotípico (*switching*).

En tercer lugar, la afinidad de los anticuerpos producidos por la respuesta secundaria es más alta que la de los anticuerpos de la respuesta primaria (maduración de la afinidad); esto hace al individuo más apto para combatir microorganismos que causan infecciones recurrentes. La maduración de la afinidad de las Ig de membrana explica por qué la dosis óptima de antígenos requerida para la estimulación de la respuesta secundaria, es más baja que en la respuesta primaria.

- La generación de células de memoria, cambio isotípico y maduración de la afinidad, son característicos de la respuesta inmune humoral a proteínas pero, generalmente, no ocurren por estimulación de antígenos timoindpendientes.

La unión de un antígeno al receptor de células B es lo que inicia los eventos de activación de estos linfocitos. Los antígenos T-dependientes provocan el inicio de dos tipos de respuesta en las células B. En primer lugar, estos antígenos estimulan la formación de segundos mensajeros intracelulares que inducen la transcripción de determinados genes; esto conduce a que las células B en reposo, que se encuentran en la etapa G₀ del ciclo celular, pasen a la etapa G₁. Así, las células están preparadas para proliferar si reciben señales adicionales.

Células B activadas también expresan niveles incrementados de moléculas MHC clase II, coestimuladores tales como B7 y receptores para citoquinas derivadas de linfocitos Th. Tales cambios preparan a las células B para interactuar con linfocitos Th y responder a ellos y a sus mediadores químicos.

Cuando se une el antígeno a la célula B, el complejo formado por el ligando unido al RCB es internalizado por endocitosis mediada por receptor.

Si el ligando es una proteína, esta es procesada como ocurre en otras células presentadoras de antígenos (APC), lo que resulta en la generación de fragmentos peptídicos que son reexpresados sobre la superficie celular, unidos no covalentemente a las moléculas MHC clase II. Estos complejos peptidomolécula MHC clase II pueden ser reconocidos por los linfocitos Th antígenoespecíficos MHC restringidos, lo que provoca su activación (Fig. 2.9).

Las células B antígenoespecíficas son extremadamente eficientes en la presentación del antígeno a los linfocitos Th, porque las mIg funcionan como receptores de alta afinidad que hacen que las células sean capaces de unir, internalizar y presentar concentraciones bajas de antígenos.

Aunque está claro que para que las células B funcionen como APCs se necesita que ocurran interacciones restringidas por MHC entre las células B y T, es posible que otras APCs sean requeridas para iniciar la activación de los linfocitos Th en la respuesta humoral primaria. Por lo tanto, cuando un individuo es expuesto a un antígeno proteico por primera vez, las APCs, tales como macrófagos y células dendríticas, pueden procesar y presentar el antígeno a estas células Th en reposo; estas células son activadas y entonces interactúan con células B que también presentan el antígeno. Por esto, la depleción de macrófagos reduce o puede abolir la respuesta humoral primaria, pero no afecta la producción de anticuerpos en linfocitos previamente estimulados. Células accesorias pueden tener, además, otras funciones en la respuesta humoral.

Los antígenos timoindpendientes también pueden ser endocitados después de unirse a las Ig de superficie de

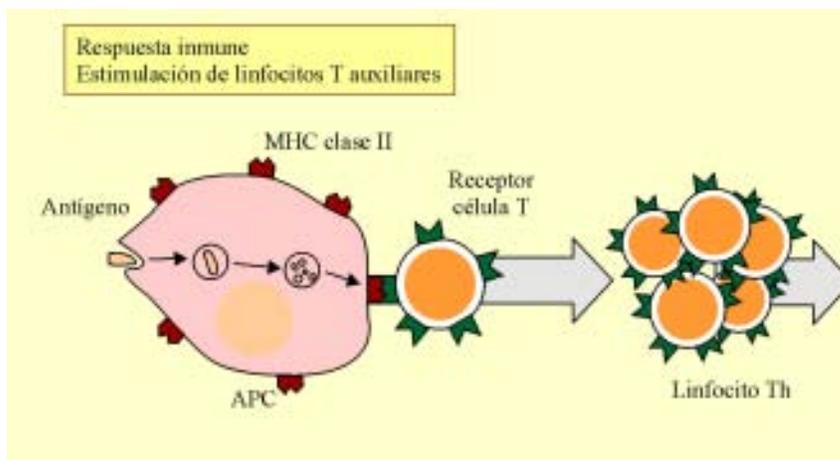


Fig. 2.9. Mecanismo de la colaboración células B-T. Células B antígenoespecíficas unen antígenos proteicos vía RCB (APC), internalizan, procesan y presentan a células Th los péptidos asociados con moléculas MHC clase II.

las células B, pero no pueden ser procesados y asociados con moléculas MHC y, por tanto, no son reconocidos por linfocitos Th.

La segunda señal para la activación de los linfocitos B está dada por el contacto con células Th activadas y por citoquinas segregadas por estas células.

Las células B expresan moléculas de superficie que se unen a receptores complementarios sobre los linfocitos T activados; esta interacción provee el estímulo que inicia la respuesta de células B. Las principales moléculas involucradas en la estimulación de las células B mediadas por contacto con células Th, son las moléculas CD40 sobre los linfocitos B y su ligando complementario gp39 en las células Th activadas.

Las citoquinas segregadas por los linfocitos Th activados cumplen dos funciones principales en la respuesta humoral: determinar los anticuerpos segregados por promover selectivamente cambio isotípico (*switching*), y favorecer mecanismos de amplificación que aumentan la proliferación y diferenciación de células B.

RESPUESTA INMUNE CELULAR

Las células T solo reconocen antígenos si se presentan sobre la superficie de células accesorias en asociación con el producto de un gen MHC propio. Los linfocitos T CD4⁺ reconocen los antígenos en asociación con las moléculas MHC clase II, y los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ lo hacen en asociación con moléculas MHC clase I.

Como fue analizado en la respuesta inmune humoral, proteínas exógenas son endocitadas y procesadas por APCs; muchos tipos celulares tienen la capacidad de presentar antígenos a las células Th.

Este procesamiento lleva a que los péptidos inmunodominantes resultantes se unan a moléculas MHC clase II y formen complejos inmunogénicos, que se expresan sobre la superficie de las APCs, donde son reconocidos por los linfocitos Th CD4⁺.

Los antígenos blanco para los LTC CD8⁺ son proteínas sintetizadas endógenamente, tales como proteínas virales, las cuales son procesadas y asociadas con moléculas MHC clase I.

La diferenciación de linfocitos T CD8⁺ en linfocitos T citotóxicos requiere, al menos, dos tipos de señales. La primera señal es el reconocimiento específico del antígeno sobre la célula diana, dado por las moléculas clase I unidas a los antígenos foráneos (por ejemplo, célula infectada por virus); esta primera señal induce receptores para IL-2 (Fig 2.10). La segunda señal depende de la acción de citoquinas derivadas de células T. La IL-2 liberada por una célula Th activada es el principal factor de crecimiento autocrino de las células T (Fig. 2.11).

El mecanismo de lisis de la célula diana es independiente de anticuerpo o complemento. La lisis de la célula diana por LTC ocurre en tres fases. En la primera fase, que es Mg⁺⁺ dependiente, la LTC establece contacto con la célula diana, con la participación del RCT (reconocimiento), y se adhiere al blanco a través de la participación de varias moléculas de adhesión, la más importante de las cuales es LFA-1. El ligando para LFA-1 es la molécula de adherencia intercelular-1 (ICAM-1) que se expresa ampliamente en células de orígenes diversos.

Otro sistema de adherencia es el complejo CD2/LFA-3. Estos sistemas de adherencia antígeno independientes fortalecen la formación de conjugados LTC/diana y el RCT contribuye a la especificidad y funciones del efector. Las interacciones entre las moléculas de adhesión pue-

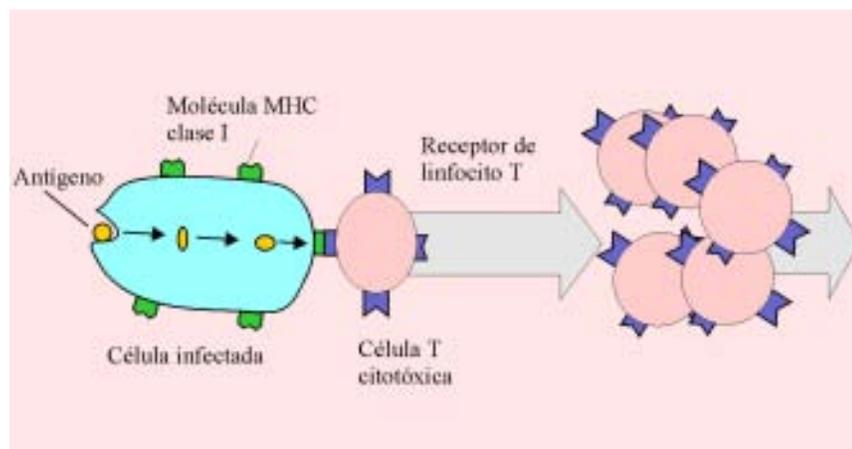


Fig. 2.10. Señales requeridas por los LTC. El reconocimiento específico del antígeno sobre la célula diana presenta restricción MHC clase I.

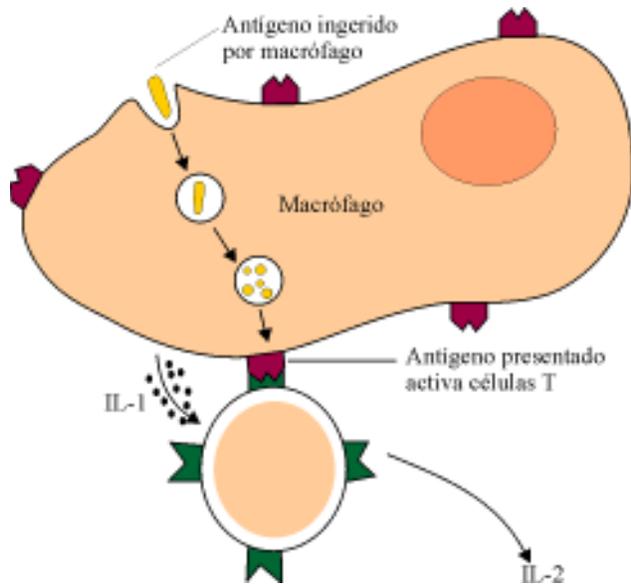


Fig. 2.11. Señales requeridas por los LTC. Secreción de IL-1 por los macrófagos y de IL-2 por los linfocitos Th.

den preceder a la unión del RCT con el antígeno. El examen al microscopio electrónico de los conjugados LTC/célula diana revela interdigitaciones íntimas de la membrana en una gran superficie. Sin embargo, aun en las áreas de contacto, un estrecho espacio extracelular separa las dos células que solo están unidas por uniones en hendidura (gap). Las uniones en hendidura normalmente existen entre las células en los tejidos y quizá intervienen en la comunicación celular.

Cuando los LTC contactan la célula blanco a través del borde de ataque, el núcleo se retira, los gránulos toman posición al lado del área de adhesión con el blanco y se funden con la membrana; normalmente, a los 4 min de contacto con el blanco, esta fusión marca el inicio de la segunda fase Ca^{++} dependiente, caracterizada por marcados cambios intracelulares.

La lisis celular es unidireccional, y cuando la diana para un LTC es otro LTC (específico para un blanco no relacionado), solo el LTC diana es eliminado, lo que sugiere que la participación del RCT activa el mecanis-

mo lítico. En el estadio tres se realiza el llamado golpe letal. La lisis mediada por LTC involucra dos mecanismos principales que pueden distinguirse como perforina-dependiente (formadora de canales) y perforina-independiente.

También se ha sugerido que la redistribución, bajo la membrana de LTC en el área del contacto, de la talina, proteína del citoesqueleto, le concede protección a la célula. Aproximadamente 20 moléculas de perforina forman una estructura tubular, la cual conduce a la pérdida de proteínas intracelulares e iones y a la lisis por efecto osmótico. Estos canales son similares a las estructuras tubulares formadas por el complemento.

Las células pueden ser lisadas en la ausencia de perforina. Además, la muerte de la célula diana involucra cambios nucleares, es decir, la condensación de cromatina y fragmentación de ADN que son sellos morfológicos de muerte de la célula programada o apoptosis. La apoptosis depende de la expresión de moléculas Fas funcionales y, cuando se presentan en células diana, media la citotoxicidad de los linfocitos T. Los mecanismos de citotoxicidad perforina-mediados y fas-mediados son los únicos mecanismos citotóxicos usados por los LTC, y ellos actúan para toda la citotoxicidad mediada por células.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A, Lichtman A, Pober JS. En Cellular and Molecular Immunology. 2ed. WB Saunders Company, 1994.
- Behrman Nelson. Textbook of Pediatrics. 16ed. WB Saunders Company, 2000.
- Fleisher TA, Bleasing JH. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6): 1197-1209.
- Goldman Cecil. Textbook of Medicine, 21ed. W. B. Saunders Company, 2000.
- Lee. Wintrobe's Clinical Hematology, 10ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999.
- Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6ed. Churchill Livingstone, 2000.
- Middleton. Allergy: Principles and Practice, 5ed. Mosby-Year Book, 1998.

CITOQUINAS

V. J. FERNÁNDEZ MORENO

Los efectores de las fases de inmunidad natural y específica son hormonas proteicas llamadas citoquinas. En dependencia del tipo celular que las secreta, se les ha llamado de diferentes formas: monoquinas, por los monocitos de la inmunidad natural; linfoquinas, por los linfocitos T activados; factores estimulantes producidos por linfocitos y monocitos; e interleuquinas, que son secretadas por los leucocitos.

Las citoquinas han sido descubiertas a partir de la investigación de las enfermedades infecciosas y de las respuestas inmunes antígenoespecíficas. Los primeros estudios comenzaron en los años del 50 al 70 del siglo XX; la primera etapa constituyó una amplia descripción de numerosos factores producidos por células que mediaban importantes funciones en los bioensayos particulares, por ejemplo: interferones, pirógenos productores de fiebre y factores activadores del macrófago.

La etapa de los años 70 se caracterizó por la purificación parcial de muchas citoquinas individuales; se conoció que efectos estudiados por diferentes investigadores eran provocados por la misma molécula, por ejemplo el interferón γ y la interleuquina-1.

La edad de oro de las citoquinas fue la década de los 80, que se caracterizó por el clonaje molecular y la expresión de moléculas de citoquinas individuales, así como por la síntesis de anticuerpos monoclonales (AcMo) específicos neutralizadores; este período fue más que la culminación de los estudios porque nuevas citoquinas salieron a la luz, y se completó la información acerca del origen y las propiedades biológicas de cada una de ellas.

En los años 90 se continuó investigando los efectos particulares de cada citoquina *in vitro*, para poder descri-

frar la respuesta real *in vivo*, con vistas a utilizar cada citoquina y sus antagonistas obtenidos por métodos recombinantes y de biología molecular, en ensayos terapéuticos en seres humanos.

Las citoquinas son péptidos o glicoproteínas sintetizadas o secretadas por un grupo celular específico, que cuentan con un peso molecular entre 6 000 y 60 000 Daltons (D); resultan compuestos en extremo potentes, que actúan a concentraciones desde 10^{-10} hasta 10^{-15} mol/L para estimular funciones en las células blanco después de una interacción específica ligando-receptor.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

- Las citoquinas son producidas durante la fase efectora de la respuesta inmune natural específica; funcionan mediando y regulando las respuestas inflamatorias; por ejemplo, productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS) estimulan, de manera directa, a los macrófagos y monocitos para que produzcan citoquinas, en contraste citoquinas derivadas del linfocito T son liberadas en respuestas primarias al reconocimiento de antígenos extraños. Esta distinción no es absoluta, ya que citoquinas producidas por un tipo celular suelen regular la síntesis de las citoquinas originadas por otras células.
- No existen moléculas preformadas, su síntesis se inicia por la transcripción de nuevos genes. Esta transcripción está mediada por ARN codificante inestable. Muchas citoquinas son, por lo general, controladas por mecanismos postranscripcionales. Una vez que se sintetiza es inmediatamente secretada.

- Muchas citoquinas individuales son producidas por tipos celulares diversos. Para enfatizar que el origen de estas moléculas es usualmente una característica indistinguible, se ha adoptado el nombre colectivo de citoquinas.
- Pueden actuar sobre diversos tipos celulares. Esta propiedad es llamada efecto pleiotrópico.
- Tienen múltiples efectos sobre un mismo tipo celular. Muchos efectos pueden ocurrir de manera simultánea, mientras que otros pueden hacerlo en diferentes tiempos (minutos, horas, días).
- El efecto de las citoquinas suele ser redundante, lo cual quiere decir que muchas funciones atribuidas originalmente a una citoquina son compartidas por otras.
- Algunas de ellas influyen la síntesis de otras. La activación es en cascada, en la cual la segunda y la tercera citoquina pueden mediar efectos de una primera. Esta habilidad de una para estimular o suprimir la producción de otras, puede proporcionar un importante mecanismo regulatorio de la respuesta inmune e inflamatoria.
- Las citoquinas pueden influenciar la acción de otras. Dos citoquinas pueden interactuar de manera antagónica entre sí o provocar efectos aditivos.
- Las citoquinas, como toda hormona polipeptídica, inician su acción mediante la unión de un receptor específico en la superficie celular, de aquí se desprenden tres efectos: autocrinos, paracrinos y endocrinos. Los receptores para citoquinas presentan una muy alta afinidad por sus ligandos, tienen una constante de disociación (K_D) en el orden de 10⁻¹⁰ a 10⁻¹² M en comparación con la K_D de 10⁻⁷ a 10⁻¹¹ del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); como consecuencia se necesitan pequeñas cantidades de citoquinas para mediar los efectos biológicos.
- La expresión de muchos receptores de citoquinas está regulada por señales específicas. Esta señal puede ser otra citoquina o, tal vez, la misma que, unida a su receptor, permite una aplicación positiva o un efecto negativo.
- La mayoría de las respuestas celulares a la acción de las citoquinas requiere un ARN mensajero y síntesis proteica; el mecanismo mediante el cual ellas se unen a su receptor de superficie estimula la transcripción y no está completamente dilucidado.
- Para muchos grupos celulares, las citoquinas actúan como reguladores de la división celular o como factores de crecimiento.

CLASIFICACIÓN

- Mediadores de la inmunidad natural (Tabla 2.4).
- Mediadores de la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos (Tabla 2.5).
- Reguladores de la inflamación inmune (Tabla 2.6).
- Citoquinas que estimulan la hematopoyesis (Tabla 2.7).

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES PARA LAS CITOQUINAS

La función de los receptores es convertir una señal extracelular en un estímulo intracelular, como sucede en la activación enzimática. Todos los receptores para citoquinas conocidos son proteínas transmembrana en las que el dominio extracelular tiene la función de detectar la señal extracelular.

Se han agrupado en cinco familias, sobre la base de la presencia de secuencias homólogas o dominios conservados (Fig.2.12).

La primera familia agrupa a los receptores que contienen los dominios de tipo inmunoglobulínicos, por ejemplo el receptor tipo I y II de la interleuquina-1; este dominio es común a receptores de factor de crecimiento y diferenciación de plaquetas, de fibroblastos y de otros factores estimulantes de colonias.

El segundo motivo caracterizado en los receptores de las citoquinas involucra a una secuencia extracelular conservada de cinco residuos de aminoácidos (triptófano-serina-X-triptófano-serina), cuyas siglas son WSxWS. Esta secuencia se expresa en gran número de receptores de citoquinas; todos los receptores que expresan dicha secuencia, unen citoquinas que comparten cuatro cadenas en alfa hélice, por ejemplo: IL-2-3-4-5-6-7-factor estimulante de colonias de granulocitos.

El tercer grupo incluye a los receptores de interferones tipo I y tipo II, los cuales contienen una proteína iniciadora de la cascada de la coagulación o factor hístico.

La cuarta estructura identificada se halla presente en los receptores para factor de necrosis tumoral, llamada P55 y P75, con una estructura análoga a la proteína fas, a la molécula CD40 y al receptor para el factor de crecimiento nervioso.

El quinto grupo agrupa a los receptores de las quimoquinas, el cual se describe como una proteína transmembrana que cuenta con siete hélices alfa en la doble capa lipídica de las membranas.

Tabla 2.4. Clasificación de las citoquinas. Mediadores de la inmunidad natural

Citoquinas	Fuente	Células diana	Efectos
Interferón tipo 1 (α y β)	Monocitos, fagocitos y fibroblastos	Células nucleadas "Células asesinas naturales"	Antiviral, antiproliferativo, incrementa la expresión de MHC-I Activación
Factor de necrosis tumoral (FNT)	Monocitos y fagocitos	Neutrófilos Célula endotelial Hipotálamo Hígado Músculos y adipocitos Timocitos	Activación (inflamación) Activación (inflamación y coagulación) Fiebre Proteínas de fase aguda Catabolismo y caquexia Coestimulador
Interleuquina -1	Monocitos y fagocitos	Timocitos Célula endotelial Hipotálamo Hígado Músculo y adipocito	Coestimulador Activación, inflamación y coagulación Fiebre Proteínas de fase aguda Catabolismo y caquexia
Interleuquina-6	Monocitos, fagocitos, célula endotelial y linfocitos T	Timocitos Linfocitos B maduros Hígado	Coestimulador Crecimiento Proteínas de fase aguda
Quimoquinas	Monocitos, fagocitos, célula endotelial, fibroblastos, plaquetas y linfocitos T	Leucocitos	Quimiotaxis y activación

Tabla 2.5. Mediadores de la activación de los linfocitos, crecimiento y diferenciación

Citoquina	Fuente	Células diana	Efectos
Interleuquina-2	Linfocitos T	Linfocitos T "Asesinas naturales" Linfocitos B	Crecimiento y síntesis de citoquinas Crecimiento y activación Crecimiento y síntesis de anticuerpos
Interleuquina-4	Linfocitos T y mastocitos	Linfocitos B Monocitos Linfocitos T	Cambio de isotipo para IgE Inhibe la activación Crecimiento
Factor de crecimiento Transformante β	Linfocitos T, monocitos y otros	Linfocitos T Monocitos Otros	Inhibe la activación y proliferación Inhibe la activación Crecimiento y regulación

Tabla 2.6. Reguladores de la inflamación inmune

Citoquina	Fuente	Células diana	Efectos
Interferón γ	Linfocitos T y "células asesinas naturales"	Monocitos Célula endotelial "Células asesinas" Otros	Activación Activación Activación Aumenta la expresión de MHC I y II
Linfotoxina	Linfocitos T	Neutrófilos Célula endotelial "Células asesinas"	Activación Activación Activación
Interleuquina-10	Linfocitos T	Monocitos Células B	Inhibición Activación.
Interleuquina-5	Linfocitos T	Eosinófilos Linfocitos B	Activación Crecimiento y activación
Interleuquina-12	Macrófagos	"Células asesinas" Linfocitos T	Activación Crecimiento y diferenciación
Factor inhibidor de la migración	Linfocitos T	Fagocitos mononucleares	Conversión a estado de inmovilidad

Tabla 2.7. Citoquinas que estimulan la hematopoyesis

Citoquina	Fuente	Célula diana	Efectos
C-Kit ligando	Médula ósea y células del estroma	Célula pluripotencial	Activación
Interleuquina-3	Linfocitos T	Progenitor inmaduro	Crecimiento y diferenciación de todas las líneas celulares
Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos	Linfocitos T, monocitos, células endoteliales y fibroblastos	Progenitor inmaduro Progenitor común Monocitos	Crecimiento y diferenciación de todas las líneas celulares Diferenciación Activación
Factor estimulante de colonias de macrófagos	Monocitos, fagocitos, células endoteliales y fibroblastos	Progenitor común	Diferenciación a fagocitos mononucleares
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Monocitos, fagocitos, fibroblastos y células endoteliales	Progenitor común	Diferenciación a granulocitos
Interleuquina-7	Fibroblastos, células de la médula ósea y células del estroma	Progenitor inmaduro	Crecimiento y diferenciación a linfocitos B

Algunos receptores para citoquinas funcionan en complejos y consisten en dos o más cadenas polipeptídicas transmembrana, por ejemplo el receptor de alta afinidad para la interleuquina-2 contiene tres cadenas separadas: α , β y γ ; dos de ellas, β y γ , contienen secuencias WSxWS. El receptor para IL-2 β y γ une a la IL-2 y media la señal de transducción; la cadena α sirve para incrementar la afinidad hacia su ligando y no participa en la transducción de la señal; la cadena γ se asocia con receptores de otras citoquinas como la IL-4 y la 7 (Fig. 2.13).

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

La mayoría de las acciones de una citoquina depende de una transcripción previa de los genes, la cual es mediada por factores de transcripción, que son diversos y no están completamente definidos.

Interferones. Se conoce que causan la activación de receptores asociados con proteínas tirosinoquinasas (Fig. 2.14).

Factor de necrosis tumoral e interleuquina-1 (IL-1). Ambos tienen la habilidad para causar la rápida translocación de un complejo (P50-P65) desde el cito-

plasma hacia el núcleo, donde se une a una secuencia regulatoria específica en los promotores para la síntesis de la citoquina.

Quimoquinas. Se unen al receptor del tipo de las siete hélices transmembranas; la unión del ligando cataliza el cambio de guanosintrifosfato (GTP) a guanosindifosfato (GDP) unido a la subunidad alfa ($G\alpha$) del heterodímero (GTP- $\beta\gamma$). Cuando el GTP se une, disocia al heterotrímero en $G\alpha$ y $G\gamma$; las diferentes isoformas de $G\gamma$ -GTP son capaces de activarse por diferentes receptores y actuar sobre varias enzimas. Por ejemplo: adenil ciclasa y las formas libres de $G\beta$ y $G\gamma$ son capaces de activar otras enzimas.

Factores de crecimiento hematopoyético. Actúan a través de los receptores que contienen secuencias WSxWS y las señales de transducción asociadas, de la misma forma que ocurre la activación del linfocito a través de su receptor.

FUNCIONES

No se explicarán las funciones de todas las citoquinas de cada grupo, ya que algunas, dada su importancia, serán tratadas en capítulos independientes.

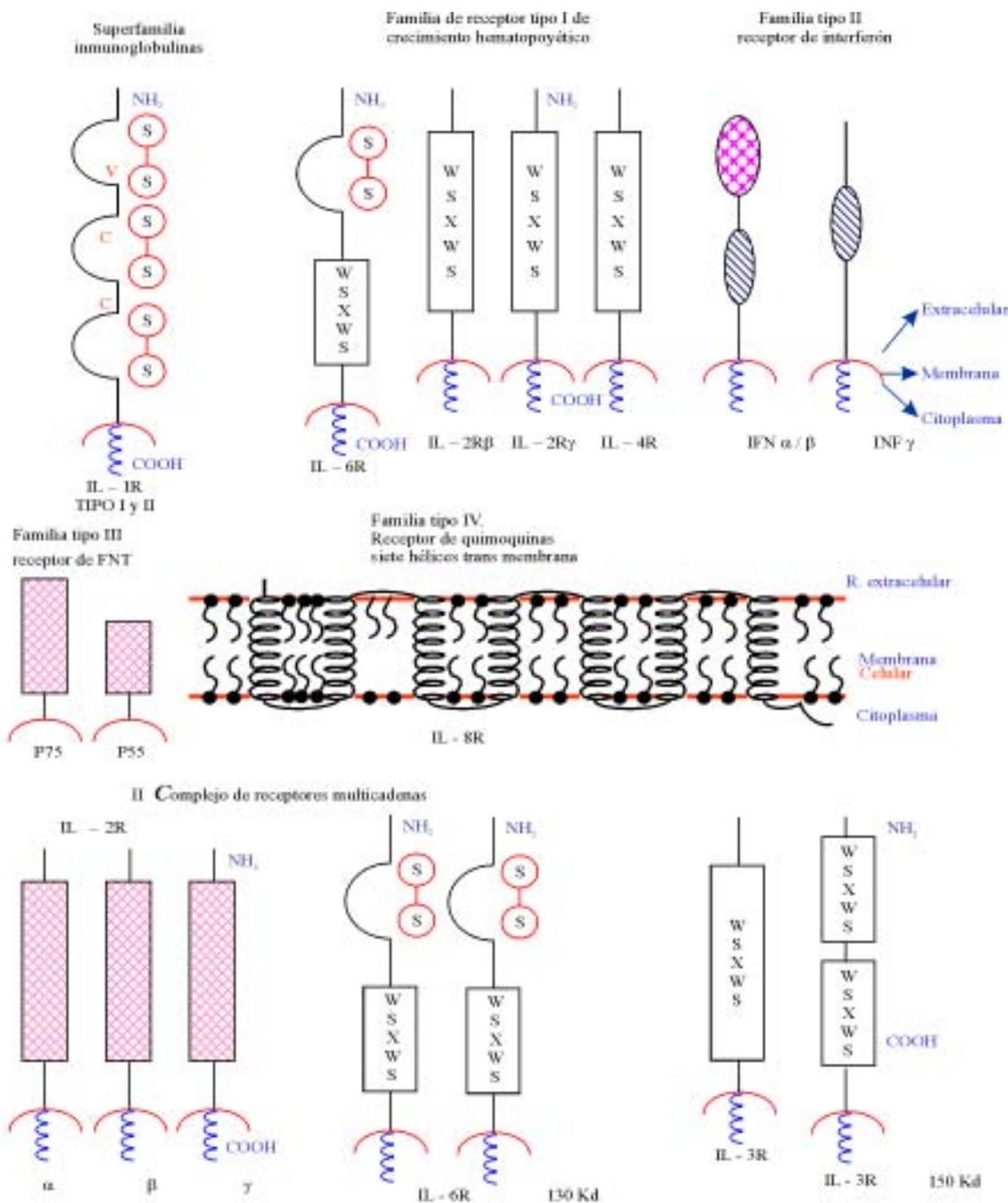


Fig. 2.12. Estructura general de los receptores de citoquinas.

CITOQUINAS QUE MEDIAN LA INMUNIDAD NATURAL

Interferones. Revisten gran importancia por su papel en la respuesta inmunológica ante infecciones virales y como citoquinas reguladoras de la respuesta inmune; el interferón tipo I está integrado por un grupo de 20 polipéptidos estructuralmente diferentes, codificados por genes independientes, y está constituido por dos subgrupos de moléculas, α y β ; al interferón α , denominado también interferón leucocitario, lo secretan,

fundamentalmente, los monocitos o fagocitos mononucleares.

El segundo grupo serológico de interferones tipo I consiste en un producto único llamado interferón β ; se produce en los fibroblastos, aunque existen otras células que pueden secretarlo. La señal principal que desencadena la síntesis de ambos es la infección viral. Se sabe que ante respuestas inmunes a determinados antígenos, se pueden secretar también, debido a la similitud estructural entre los receptores de interferones;

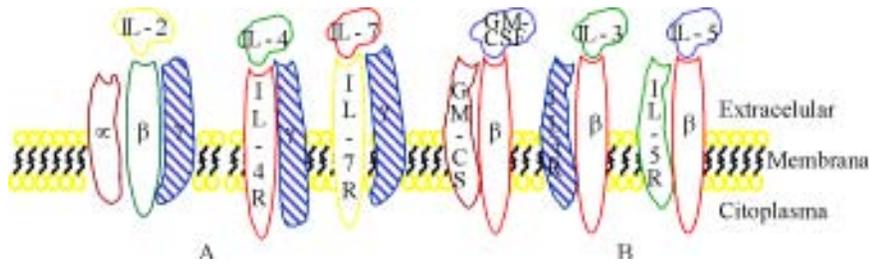


Fig. 2.13. Complejos de receptores de citoquinas. A) El receptor de IL-2 posee una cadena g común con el de la IL-4 y la IL-7. B) El receptor de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) comparte una cadena b común con el receptor de la IL-3 y la IL-5.

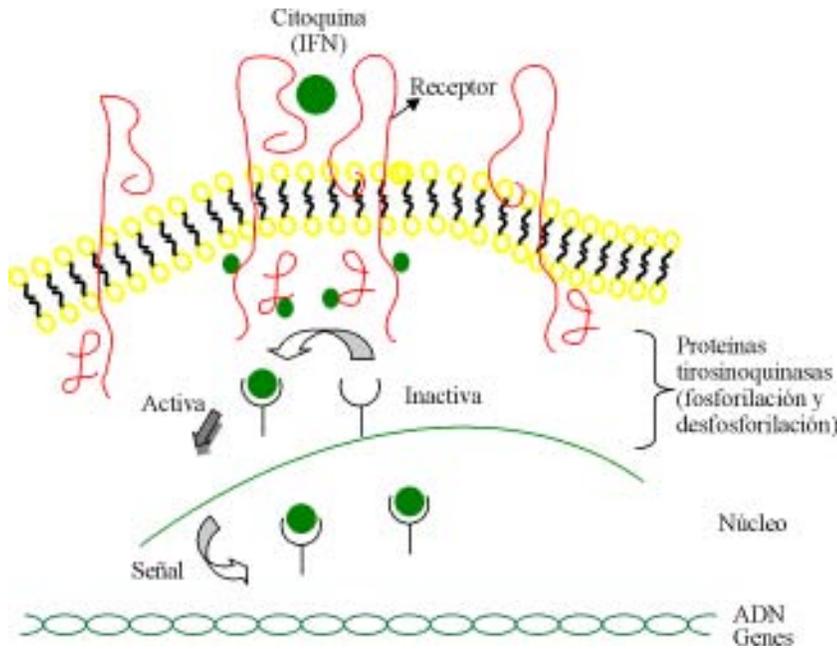


Fig. 2.14. Vías de activación de los receptores para citoquinas (por ejemplo, receptor para los interferones).

una respuesta de este tipo puede inducir consecuencias similares a los efectos del interferón tipo II o interferón γ .

Sus funciones biológicas son:

- Inhibe la replicación viral, posee efecto paracrino, ya que la célula infectada lo secreta para proteger a las que no han sido infectadas.
- Tiene una función antiproliferativa, debido a la inducción de la misma enzima que inhibe la replicación viral (2'-5' oligoadenilato sintetasa) y de otra enzima involucrada en la síntesis de los aminoácidos esenciales como triptófano, el IFN β actúa de manera parcialmente diferente como un inhibidor fisiológico del crecimiento normal de la célula.
- Incrementa la actividad lítica de las "células asesinas naturales", de esta manera incrementa la lisis de las células infectadas por virus.
- Modula la expresión de moléculas del MHC. Incrementa la expresión de moléculas de clase I y deprime la expresión de las moléculas de clase II, de esta

manera aumenta la actividad de los linfocitos T citotóxicos y la destrucción de células infectadas por virus.

Interleuquina-1. Es un polipéptido derivado de los fagocitos mononucleares que tiene acción sobre los timocitos como activador policlonal o coestimulador de la actividad de las células T. En estos momentos está claro que la función principal de la IL-1, similar al factor de necrosis tumoral (FNT), es ser mediadora de la respuesta inflamatoria de la inmunidad celular. La producción de IL-1 y FNT por los fagocitos mononucleares puede ser desencadenada por la presencia de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) o por la presencia de una u otra de ellas. En el suero de pacientes sépticos por gérmenes gram negativos se han encontrado niveles aumentados de ambas citoquinas, pero la síntesis de una difiere de la otra.

Las células T son más efectivas que el LPS para estimular la síntesis de IL-1 en el macrófago.

La IL-1 es producida por diversos tipos celulares como las células epiteliales, endoteliales, lo que permite

una fuente local de IL-1 en ausencia de infiltrado inflamatorio.

La actividad biológica de esta citoquina se lleva a cabo por dos polipéptidos, IL-1 α y β , que son productos de genes diferentes y comparten el 30 % de homología. Su actividad es semejante a la que realiza el FNT, pero depende de la cantidad de citoquina segregada.

Sus principales funciones son:

- A bajas concentraciones:
 - La inflamación local (principal efecto biológico) que actúa sobre los fagocitos mononucleares y las células endoteliales e induce la síntesis de IL-6.
 - Aumenta la expresión de moléculas de adhesión que median la adhesión de leucocitos como el PMN.
 - Acrecienta la probabilidad de coagulación intravascular diseminada.
 - Aumenta la síntesis de quimoquinas por ambas células, favoreciendo el reclutamiento celular.

– A altas concentraciones:

- Tiene un efecto endocrino; la acción sistémica de la IL-1 y el FNT se fundamenta en la habilidad de causar fiebre, inducir la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado e iniciar la emaciación o caquexia.

Los efectos sinérgicos de la IL-1 y el FNT son un ejemplo evidente de la redundancia entre los efectos de las citoquinas, no obstante entre ambas existen importantes diferencias:

- La IL-1 no provoca daño celular, aunque es secretada en respuesta al LPS, potencia el daño causado por el FNT. A altas concentraciones, la IL-1 no es letal.
- La IL-1 no puede reemplazar al FNT en cuanto a propiedades inflamatorias y procoagulantes, no causa necrosis hemorrágica de tumores ni reacción de Schwartzman.
- No tiene la habilidad del FNT para inducir la expresión de moléculas del MHC.
- Potencia la supresión de la acción de los factores estimuladores de colonias sobre la médula ósea.
- Cuenta con un inhibidor natural o fisiológico: el receptor antagonista de IL-1 (IL-1 Ra).

Interleuquina-6. Es secretada por los fagocitos mononucleares, las células endoteliales, los fibroblastos y otras células en respuesta a la IL-1; se detecta en la circulación posterior a la agresión por gram negativos, y no causa trombosis vascular como la que se ve en las

respuestas al LPS o al FNT. Las funciones fundamentales son:

- Ejerce determinadas funciones sobre las células hepáticas y sobre los linfocitos B.
- Aumenta la síntesis de proteínas de fase aguda en el hepatocito como el fibrinógeno, proteínas de la cascada del complemento, etc.
- Es un factor de activación y crecimiento de células B y células plasmáticas malignas como el plasmocitoma y mieloma.
- Actúa como coestimulador de las células T y granulocitos, así como del crecimiento de células hematopoyéticas.

Quimoquinas. Es un descubrimiento reciente en el campo de las citoquinas; constituyen moléculas de 8 a 10 kilodaltons (kD) de peso molecular, con un alto porcentaje de homología, comparten también la habilidad de estimular el movimiento de los leucocitos a favor de un gradiente de sustancias quimiotácticas (quimiotaxis). Algunos autores las dividen en tres subfamilias, sobre la base de la expresión en ellas de residuos de cisteína en la porción aminoterminal; el miembro más relevante es la IL-8.

CITOQUINAS QUE REGULAN LA ACTIVACIÓN, EL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS

La mayoría de las citoquinas que regulan todas estas funciones en el linfocito T son secretadas por el propio linfocito T antígenoespecífico CD4 positivo; esta célula promueve la cooperación de las respuestas celular y humoral.

IL-2. Originalmente se le llamó factor de crecimiento de células T. Es la principal citoquina responsable de la progresión del linfocito T del estado de reposo a la fase de activación; producida, en gran cuantía, por los linfocitos T CD8 positivos; ejerce funciones autocrinas sobre tipos de linfocitos T; puede tener acción paracrina como factor de crecimiento; y no tiene efecto endocrino, ya que no circula durante la respuesta inmune.

Sus principales funciones son:

- Es el mayor factor de crecimiento para el linfocito T; la magnitud de IL-2 secretada es determinante en la respuesta inmunológica T dependiente. El fallo en la síntesis de IL-2 puede causar anergia en linfocitos T antígenoespecíficos.

- Estimula el crecimiento de las "células asesinas naturales" y su función citolítica, activando su función de lisis y convirtiéndolas en "linfocitos activados para matar" (LAK). La IL-2 provoca sinergia con otras citoquinas como la IL-12 y el IFN γ .
- Actúa sobre los linfocitos B provocando estimulación del crecimiento y aumento de la síntesis de anticuerpos.

IL-4. Se identificó, en un inicio, como una citoquina derivada de las células T cooperadoras, que estimula la proliferación del linfocito B, causa incremento de la expresión de moléculas de clase II sobre el linfocito B y desempeña un papel importante en la regulación de las reacciones alérgicas. La secreción de IL-4 por los linfocitos T CD4 positivos es uno de los criterios para clasificar al linfocito en T cooperador tipo I en el espectro de la respuesta inmune.

Sus funciones principales son:

- Es requerida para la producción de IgE; constituye la principal citoquina que estimula el cambio de isotipo para la producción de este anticuerpo; de esta manera, también estimula los mecanismos de hipersensibilidad inmediata (reacciones alérgicas) y los mecanismos de defensa contra parásitos del tipo de los helmintos.
- Inhibe la activación del macrófago y bloquea la mayoría de los efectos activadores que sobre ellos tiene el interferón, como la producción de IL-1, de óxido nítrico y prostaglandinas. Estos efectos son compartidos con la IL-10.
- Es un factor de crecimiento y diferenciación del linfocito T cooperador tipo II, además, un factor autocrino para la diferenciación de este linfocito. Animales carentes del gen para esta citoquina muestran deficiencias en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta T cooperador II y son susceptibles a infecciones por helmintos.
- Estimula la expresión de moléculas de adhesión, como VCAM-1, sobre las células endoteliales, lo que favorece la unión de linfocitos, macrófagos y especialmente eosinófilos. Incentiva la secreción de quimocinas que actúan sobre el eosinófilo, lo cual provoca que, a altas concentraciones, se induzca un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos.
- Es un factor de crecimiento de los mastocitos, que provoca sinergia en esta función con la IL-3.

CITOQUINAS QUE REGULAN LA INFLAMACIÓN INMUNE

Este grupo de citoquinas se deriva de los linfocitos T CD4 y CD8, y activan funciones en células efectoras no específicas, además desempeñan un papel en la fase efectora de la respuesta inmune.

IFN γ . Se le llama interferón tipo II; es producido por los T cooperadores en estadio de reposo (0), por el T cooperador tipo I, por el T CD8 positivo y por "células asesinas naturales"; la transcripción se inicia por estímulo antigénico y como respuesta a la IL-2 y 12. Su poder antiviral y antiproliferativo es compartido con los interferones tipo I. Por otra parte, su poder inmunomodulador resulta privativo, de ahí su apelativo de inmunomodulador.

Sus funciones fundamentales son:

- Potente activador de fagocitos mononucleares; induce la síntesis directa de las enzimas que median el estallido respiratorio, activando al macrófago para que cumpla sus funciones microbicidas; junto con otras señales secundarias, como el LPS y el FNT, puede estimular al macrófago para que elimine células tumorales; el IFN γ es el principal activador del macrófago.
- Incrementa la expresión de moléculas del MHC; en contraste con el IFN tipo I causa aumento de la expresión de moléculas de clase II en una amplia variedad de células, de esta manera promueve la amplificación de la respuesta inmune en la fase de reconocimiento.
- Actúa sobre los linfocitos T y B de manera directa para promover su diferenciación; a los linfocitos T CD4 positivos los lleva a T cooperadores tipo I e inhibe, a su vez, la diferenciación del tipo II; se requiere en la maduración del T CD8 positivo. Actúa sobre los linfocitos B promoviendo el cambio de isotipo para la síntesis de anticuerpos de la clase IgG_{2a} e IgG₃, además inhibe el cambio para IgG₁ e IgE.
- Activa al PMN para el estallido respiratorio.
- Estimula la actividad de las "células asesinas naturales".
- Es un activador de las células endoteliales, promueve la adhesión del linfocito T CD4 positivo y le provee de ciertas alteraciones morfológicas que facilitan la extravasación, además potencia la acción del FNT sobre el endotelio.

IL-10. Es producida por el linfocito T cooperador tipo II, por linfocitos B activados, y por macrófagos activados y tipos celulares no linfocíticos como los queratinocitos.

Sus principales funciones son:

- Inhibe la síntesis de IL-1, FNT, quimoquinas, IL-12 por los macrófagos.
- Inhibe la función accesoria del macrófago, con posterioridad a la activación por las células T.
- Reduce la expresión de moléculas de clase II y moléculas coestimuladoras B7, de esta manera inhibe la activación del linfocito T en el proceso inflamatorio.
- Estimula al linfocito B y promueve el cambio de isotipo a IgG₄.

IL-12. Producida por muchos tipos celulares como linfocitos T, B, "células asesinas" y monocitos. Es un importante regulador de la respuesta inmune.

Sus principales funciones son:

- Es el estimulador más potente de las "células asesinas", muestra fuerte sinergismo con la IL-2.
- Estimula la diferenciación del linfocito T CD4 positivo a T cooperador tipo I, y actúa de manera antagonista a la IL-4 e IL-10.

IL-5. Es producida por linfocitos y mastocitos activados; su acción fundamental es estimular el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos activándolos para que eliminen parásitos del tipo de los helmintos. Su actividad se complementa con la de la IL-4, ya que estimula el cambio de isotipo a IgE y ayuda al reclutamiento de eosinófilos, con lo cual contribuye a una respuesta humoral mediada por reacciones alérgicas. Además, de manera sinérgica con la IL-2 y la 4, estimula la síntesis de IgA.

CITOQUINAS EN LA SEPSIS

En la circulación, los microorganismos o sus toxinas manifiestan gran variedad de síntomas conocidos colectivamente como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). La sepsis, el choque séptico, el distrés respiratorio del adulto, el fallo multiórganos y la coagulación intravascular diseminada, son todas las manifestaciones de este síndrome. En su patogenia están involucradas citoquinas inflamatorias.

Se han encontrado concentraciones anormalmente altas de FNT α , IL-1 β , IL-6 e IL-8. Pero los niveles altos de cada citoquina en la sepsis no aportan argumentos de peso para entender la relación causa-efecto entre los eventos implicados en el desarrollo del síndrome. En el campo experimental se ha trabajado con modelos, lo cual ha sido crucial para llegar a este conocimiento (cultivo de células *in vitro*, modelos animales y voluntarios humanos).

Los modelos *in vitro* se han empleado para identificar las células que producen las citoquinas, mientras que los modelos animales y voluntarios se utilizaron para estudiar las características clínicas del efecto de la citoquina.

Mediante un modelo representativo en animales se observó que con posterioridad a la inyección de LPS (que provoca los cambios patofisiológicos como la bacteria viva), se produjo un aumento en los niveles de IL-1 β , FNT α entre los 15 y 30 min de la inyección. Luego apareció un incremento de la IL-6 e IL-8, las cuales alcanzaron su valor pico entre las 4 y 8 horas de la inoculación de LPS, lo que muestra la relación directa entre la presencia de infección sistémica, toxemia bacteriana, niveles elevados en plasma de citoquinas inflamatorias y el SRIS. Pero no hay relación causa-efecto (Fig. 2.15).

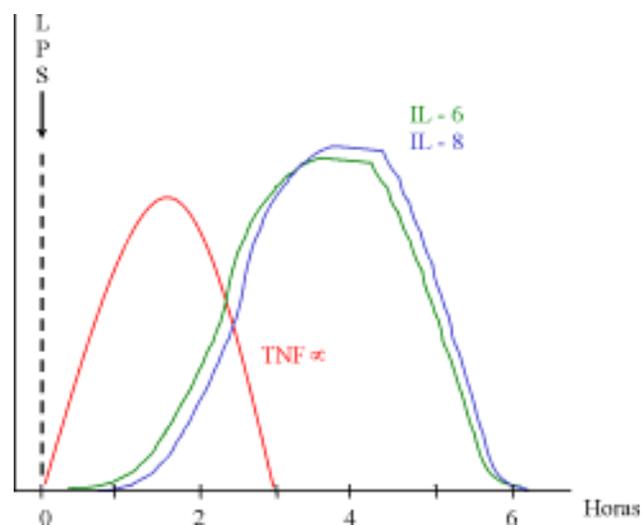


Fig. 2.15. Cinética de las citoquinas ante la estimulación del organismo por lipopolisacáridos.

La IL-1 Ra (receptor antagonista) se secreta de forma sucesiva por las propias células que liberan IL-1 y actúa presumiblemente como su control negativo, ya que compite con ella por los sitios de unión; la IL-1 Ra se ha utilizado en estos modelos para lograr la atenuación de los efectos de la sepsis.

El FNT desempeña el papel protagónico en el desarrollo de todos los eventos del choque séptico y la caquexia. Sus efectos son controlados por el FNT Rs (receptor soluble). Este es el ejemplo mejor conocido, en el cual las citoquinas están implicadas en desarreglos metabólicos y hemodinámicos. La respuesta inicial es la síntesis de FNT μ e IL-1 β por:

– Retroalimentación positiva:

- FNT α : estimula la síntesis de IL-1 β y viceversa.

– Retroalimentación negativa:

- La producción de IL-1 Ra y FNT Rs.

La IL-1 β y el FNT α , de manera sinérgica, estimulan la producción de IL-6 e IL-8 (Fig. 2.16).

Las complicaciones del choque séptico son múltiples: hipotensión, fallo multiórganos, compromiso respiratorio, edema pulmonar, necrosis tubular renal aguda, hemorragia gastrointestinal aguda e isquemia, coagulopatía intravascular diseminada, daño hístico difuso y necrosis. Estas condiciones continúan empeorando aun con el tratamiento de la infección original, a pesar de los avances en los antibióticos y en los cuidados intensivos. La mortalidad por choque séptico oscila entre el 20 y el 90 %, en dependencia de la edad, la asociación con otras enfermedades, la presencia de distrés respiratorio del adulto, etc.

Aunque el FNT no es la única citoquina implicada en el choque séptico, la respuesta biológica es iniciada por ella y se caracteriza por:

– Acción general:

- Fiebre.
- Anorexia.
- Hipermetabolismo.

– Acción cardiovascular:

- Choque letal y daño hístico.
- Disminución de la contractilidad cardiaca.
- Disminución del flujo capilar.

- Coagulación intravascular diseminada.

– Acción pulmonar:

- Fallo respiratorio.
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- Edema pulmonar.
- Marginación de leucocitos.

– Acción sobre el mesenterio:

- Hemorragia e isquemia gastrointestinales.
- Disminución de la motilidad gástrica y de la absorción.
- Fallo renal agudo.
- Cambios en los ácidos grasos hepáticos.

– Acción sobre el metabolismo:

- Hiperглиcemia seguida de hipoglicemia.
- Acidosis láctica.
- Hiperaminoacidemia.

MEDIADORES SECUNDARIOS INDUCIDOS POR EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Citoquinas. IL-1, IL-6, IL-8, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante β .

Hormonas. Epinefrina, norepinefrina, glucagón, ACTH y cortisol.

Eicosanoides. Factor activador de plaquetas, leucotrienos y prostaglandinas.

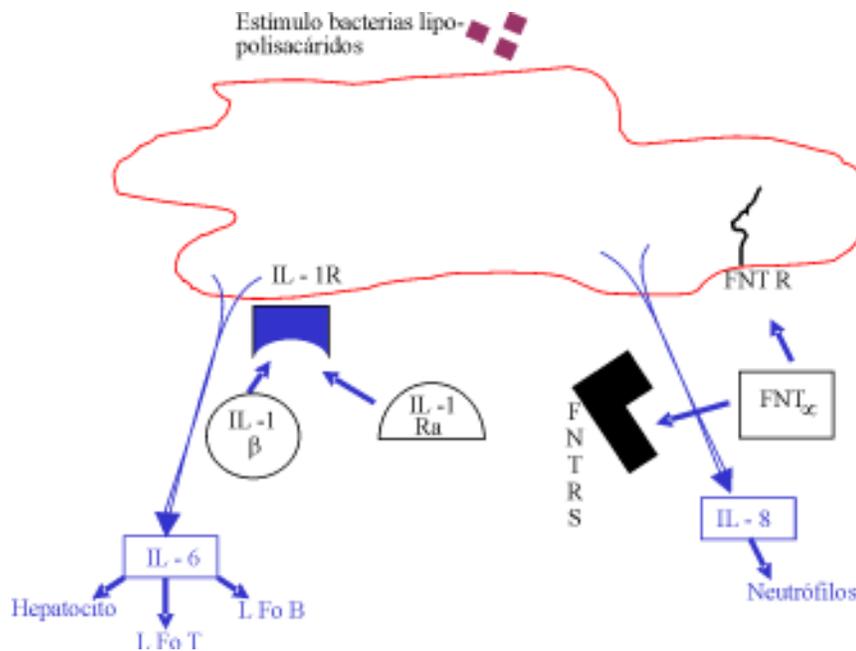


Fig. 2.16. Respuesta del monocito estimulado por LPS.

Existe una gran controversia en relación con los estudios *in vitro* que se han realizado sobre la cinética de las citoquinas en la sepsis grave y el *sock* séptico; no obstante, se sabe que el cúmulo de LPS liberado a la circulación sanguínea a partir de la infección bacteriana provoca aumento de la liberación de citoquinas, en especial de la FNT, IL-6 y PAI, sin que hasta el momento se hayan encontrado acciones prácticas para contrarrestar los efectos que estas citoquinas proinflamatorias pueden ocasionar en los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano. A pesar de ello, estos estudios deben contribuir más aún al conocimiento de la fisiopatología de la sepsis grave y del *sock* séptico y a partir de ahí influir en futuras terapéuticas más efectivas. En las tablas 2.8 y 2.9 aparecen los resultados *in vitro* de algunos de estos estudios.

Estudios de estas citoquinas en muestras de pacientes infectados con meningococo revelaron el patrón siguiente: FNT α , IL-1, IL-6, IL-8. La IL-1 y el FNT α fueron detectados en niveles más elevados y con un alto grado de asociación con la muerte, lo que explica que la combinación FNT α , IL-1 parezca significativa en el incremento del potencial tóxico de ambas citoquinas.

CINÉTICA DE LAS CITOQUINAS EN PLASMA DE PACIENTES EN CHOQUE

En la mayoría de los pacientes estudiados, los máximos niveles de FNT se alcanzaron con la administración de pequeñas dosis; la vida media promedio calculada fue de 70 min, y desaparece de la circulación entre 3 y 5 horas. La IL-6 y la IL-8 se eliminan de la circulación alrededor de los 100 min, pero pueden ser detectadas en sangre hasta las 6 horas debido a su alto nivel inicial (Tabla 2.8).

Se ha comprobado que en determinadas enfermedades infecciosas aparece un aumento en sangre de algunas citoquinas (Tabla 2.9).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTICITOQUINAS

El conocimiento a profundidad de los efectos de cada una de las citoquinas es de vital importancia, ya que la estrategia para su uso terapéutico exitoso descansa precisamente en su manipulación como estimulante o como supresor de una respuesta determinada (inmunomodulación).

Tabla 2.8. Nivel de citoquinas en el *shock*

Estímulo	Animal	Nivel pico Horas	Citoquinas
LPS	Ratón	1	FNT e IL-1
	Rata	1	FNT
	Cerdo	1-2	FNT e IL-6
Salmonella <i>E.coli</i>	Ratón	1,5	FNT
	Babuinos	2	FNT ,IL-6, IL-1
	Babuinos	2-6	FNT, IL-1, IL-6
	Babuinos	1-8	FNT, IL-1, IL-6 IL-8

Tabla 2.9. Citoquinas y enfermedades

Enfermedad	Citoquina
Meningococo	IL-6, IL-1, FNTa
Malaria cerebral	FNTa
Quemaduras	FNTa, IL-1
Sepsis	FNTa, IL-1, IL-6
Choque séptico	FNTa, IL-6, IL-1, IL-2

En primer lugar, la modulación de la respuesta inmune se lleva a cabo por el propio agente que la origina. Dos respuestas se hayan contrapuestas y una debe predominar sobre la otra. El linfocito T cooperador es el encargado de secretar los mediadores (citoquinas) que determinarán el tipo de respuesta (celular o humoral). El linfocito T cooperador que ha sido educado en timo pasa a sangre periférica como CD4 positivo y CD8 negativo productor de IL-2, en dependencia de: tipo de antígeno, dosis, vía de entrada, medio ambiente, presencia de moléculas coestimuladoras (B7-1 o B7-2) y tiempo de exposición al antígeno (agudo o crónico); este se transformará en T cooperador tipo I productor de IL-2, IFN, FNT e IL-2, las cuales instauran una respuesta celular con actividad de neutrófilos polimorfonucleares, "células asesinas" y citotóxicas. En este cuadro predomina el daño por hipersensibilidad retardada tipo IV y mediadores como prostaglandinas y leucotrienos.

Por otro lado, la respuesta T cooperadora tipo II se caracteriza por síntesis de IL-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14 y 15. Se instaura una respuesta humoral con predominio de anticuerpos, actividad de mastocitos, eosinófilos, basófilos, presencia de inmunocomplejos y actividad citotóxica dependiente de anticuerpos.

Las propias citoquinas controlan el equilibrio de las respuestas, ya que el IFN γ y la IL-12 se oponen a los efectos de la IL-4 e IL-10 (Figs. 2.17 y 2.18).

La primera estrategia de la terapéutica anticitoquinas es la modulación de las respuestas T cooperador I y II.

Otra vía de modular la respuesta inmune es con la actuación sobre los receptores de las citoquinas:

- Bloquear al receptor con anticuerpos monoclonales y policlonales (Fig. 2.19).
- Inducir receptores solubles o antagonistas (Fig. 2.16).
- Propiciar la formación de complejos citoquina-anticuerpo monoclonal o policlonal y citoquina-receptor soluble.

Hasta la fecha, la mayoría de las estrategias se hallan en fase experimental, por ejemplo: anticuerpos contra FNT tienen efectos protectores en pacientes con sepsis por gram negativos.

La forma soluble del receptor de FNT une al FNT α libre y lo inactiva; el uso de estos receptores solubles en modelos experimentales ha demostrado que pueden definir los efectos del colapso hemodinámico.

Otro de los receptores solubles investigados ha sido el de IL-1. Es expresado por las mismas células que

secretan IL-1, presumiblemente actúa como mecanismo de control negativo o antagonista que compite, además, con la IL-1 β por sus sitios de unión (IL-1ra). La IL-1ra ha sido utilizada en modelos animales de sepsis experimental y, en un inicio, fue prometedora, pero cuando esos estudios se extrapolaron a seres humanos con sepsis, los resultados no fueron similares, y en la práctica han obligado, al menos por ahora, a abandonar este uso clínico.

En la actualidad se conocen receptores solubles para: IL-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9, factores estimulantes de colonias de granulocitos, macrófagos, y de granulocitos y macrófagos, factor de necrosis tumoral, interferón α , factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante, eritropoyetina y otros.

Los receptores solubles se generan en virtud de dos mecanismos:

- Por empalme alternativo del ARN mensajero.
- Por rotura proteolítica de dominio extracelular.

En el caso del receptor soluble de IL-6 se evidenció que ocurre por los dos mecanismos.

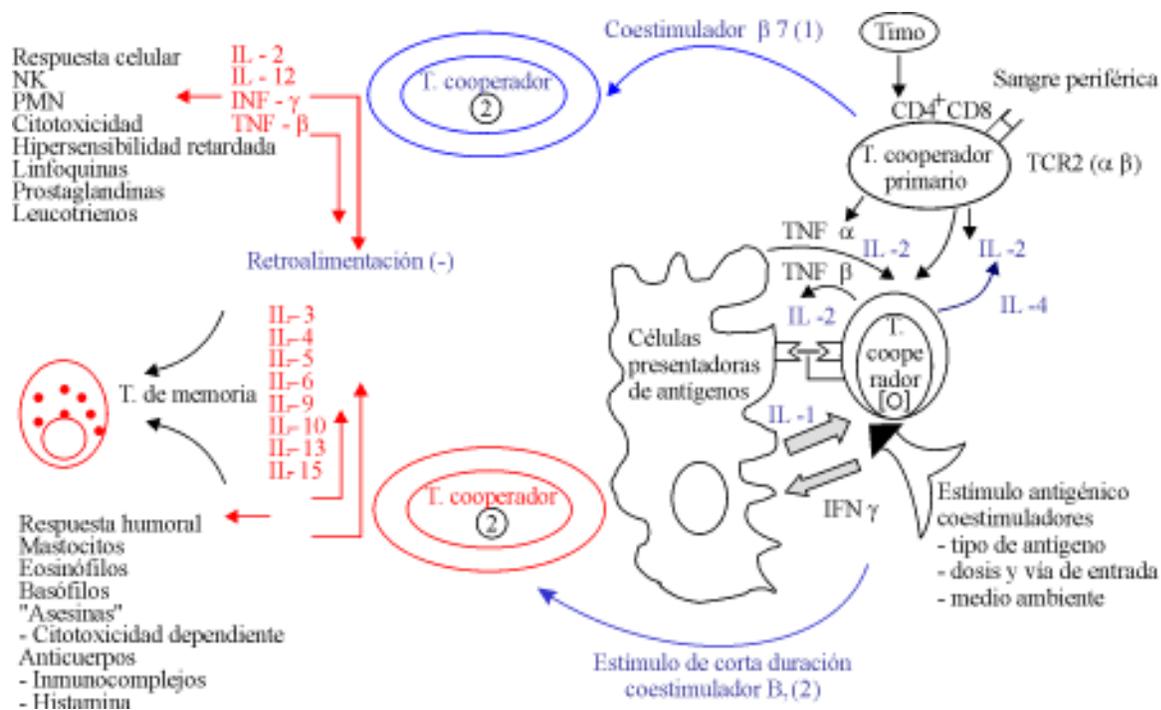


Fig. 2.17. Paradigma de la respuesta inmunológica TH1-TH2 según el patrón de citoquinas expresado por el linfocito.

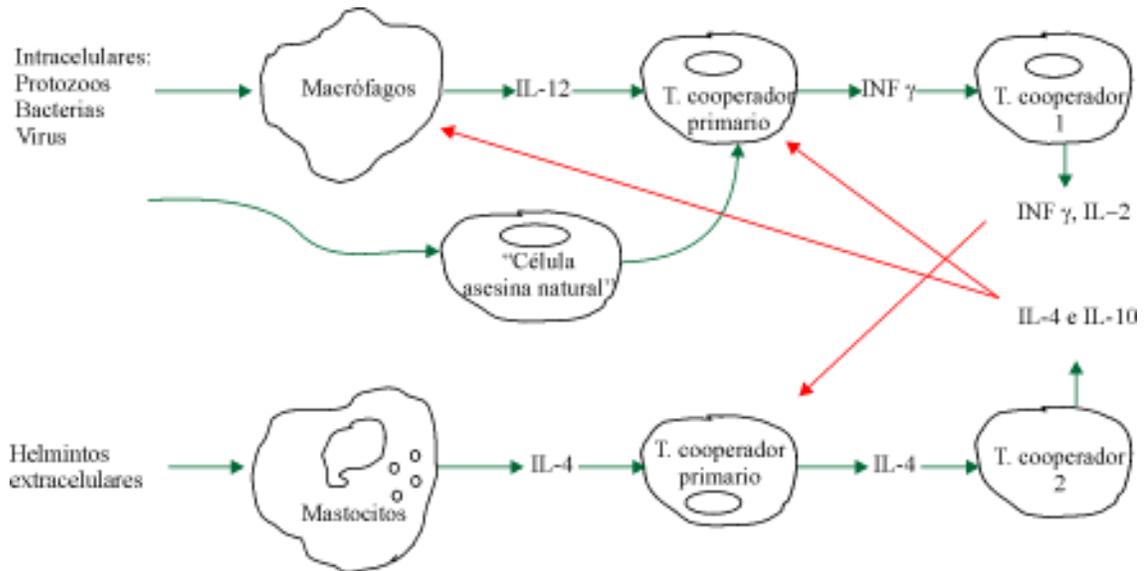


Fig. 2.18. Dicotomía de las respuestas inmunológicas (celular y humoral).

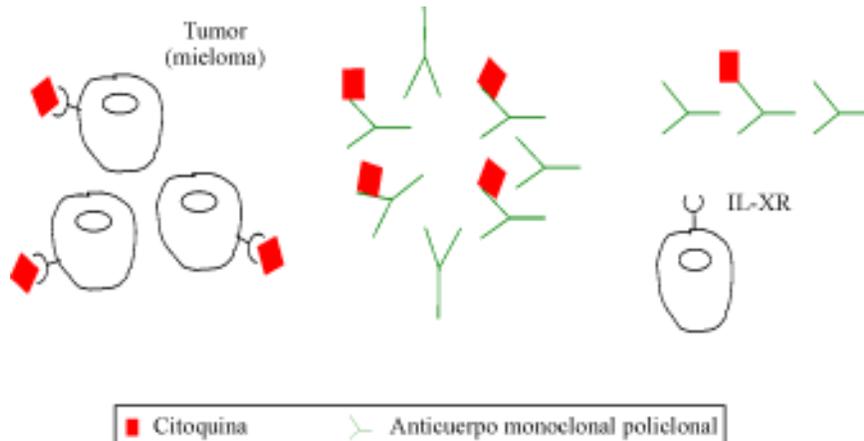


Fig. 2.19. Estrategia terapéutica anticitoquinas.

Hasta el presente la función *in vitro* de los receptores solubles, debido a su capacidad para unirse a las citoquinas en solución, es interpretada de la forma siguiente:

- Una posibilidad es que funcionen como transportadores de dichas proteínas, las protejan de la proteólisis y se comporten como reservorios de factores activos o potencialmente activos.
- Otra es que se comporten tal agentes inhibitorios, como el antagonista de IL-4.
- Que activen vías de transducción de señales como se ha demostrado en el receptor antagonista de la IL-6 y el factor neurotrófico ciliar.
- Que modulen la actividad de una citoquina como se ha demostrado en el caso del receptor soluble de IL-1 tipo II.

Existen otras sustancias de las cuales se ha demostrado capacidad para modular los efectos de la respuesta inmune, lo que ha permitido tenerlas presentes en el arsenal terapéutico anticitoquinas; un ejemplo de ellas es la L. carnitina y sus semejantes, la cual es capaz de regular el flujo energético a través de las membranas celulares e inducir proliferación de los linfocitos. Se ha empleado con éxito en el tratamiento del choque séptico producido por gram negativos, y se ha constatado que la pérdida en orina es directamente proporcional a la magnitud del daño.

El suplemento con L. carnitina inhibe la cascada de eventos del choque de la forma siguiente:

- Regula la toxicidad de las endotoxinas del LPS.
- Modula negativamente la producción de FNT.

– Protege el endotelio de los cambios en la permeabilidad provocados por la acción del FNT y la IL-1.

Se ha visto disminución de los niveles séricos de FNT α , IL-1, IL-6 y aceleración en el recobro de los pacientes tratados.

La formación de complejos citoquina-anticuerpo monoclonal o policlonal o citoquina–receptor soluble es otro recurso terapéutico que provoca bloqueo de la interacción de la citoquina con su receptor celular; se ha empleado en tratamientos de infecciones agudas, sepsis y tumores dependientes de citoquinas. Los efectos del FNT α han sido prevenidos mediante esta vía. Se han tratado pacientes con mieloma, artritis reumatoide, linfomas B, sarcoma de Kaposi y cáncer renal mediante complejos IL-6-anti IL-6.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A., et al. Cellular and Molecular Immunology. 2ed. N.E Saunders Company, USA; 1994: 239-260.
- Brandtzaey P, Haltensen A, Kierolf P, Espevik T, Waage A. Molecular mechanism in the compartmentalized inflammatory response presenting as meningococcal (meningitis or septic shock). *Microbio Pathogen* 1992;13:423-431.
- Current Literature. Chemokine-directed migration of B Cells. *Immunology Today* 1997;18(3):99.
- Cytokine Bulletin. Control TH1-TH2 Development. (The role of coestimulatory molecules). Minneapolis. USA. SOYINK; 1995 (Summer):1-3.
- Cytokine Bulletin. Cytokine Receptor Complexes. Minneapolis. USA SOYINK; 1994 (Fall) :5-9.
- Cytokine Bulletin. Cytokines in sepsis. Minneapolis. USA. SOYINK; 1994(Winter):5-8.
- Cytokine Bulletin. Il-17 is produced by T-Cells its receptor is widespread. Minneapolis USA SOYINK; 1996(Spring):1.
- Cytokine Bulletin. Ischemia-Reperfusion Injury. Minneapolis. USA; SOYINK; 1996(Spring):2-4.
- Cytokine Bulletin. Lymphotactin: A lymphocyte specific chemokine. Minneapolis, USA. SOYINK; 1995 (Spring):1 and 9.
- Cytokine Bulletin. Platelet derived endothelial cell growth factor(Is it an angiogenic factor? An enzyme? Or a both?). Mineapolis. USA. SOYINK; 1994 (Spring):5-8.
- Cytokine Bulletin. The Jack-Stat Mechanism of signal transduction. Minneapolis. USA. SOYINK; 1995(Spring):5-9.
- Cytokine Bulletin. The name IL-8 has been proposed for IFN γ -inducing factor. Minneapolis. USA. SOYINK; 1996 (Summer):6.
- De Waal R. Interleukin 10. *Curren opinion in immunology*. 1992;(4):314-320.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118(2):503-508.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118(2):503-508.
- Endo S, Inada K, Kasai T. Level of soluble adhesion molecules and cytokine in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* 1995-96;46(4):212-219.
- Endo S, Inada K, Sato N, Kawamura T. Cytokine in surgical stress. *Nippon-geka-gakkai-sasshi*. 1996; 97(9):708-715.
- Famularo G, Simone DC. A new era for Carnitin. *Immunology Today* 1995;16(5):211.
- Finkelman FD and Urban JF. The other side of the point: The protective role of the TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):772-780.
- Hutchkiss RS. Cytokine blockade in sepsis. Are two better than one? *Crit Care Med* 2001;29(3):671-672.
- James B. P. Uses and interpretation of test in clinical immunology. 8^{ed}. USA. Specialty Lab, Inc; 1992:54.
- Klein B, Brailly H. Cytokine Binding Proteins: Stimulating-Antagonists. *Immunology Today* 1995;16(5):216-219.
- Leonard WJ and Lin JX. Cytokine receptor signaling pathway. *J Allergy Clin Immunology* 2000;105(5):877-888.
- Oberholzer A, Overholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill state. *Crit Care Med* 2000;28(4)Suppl.: N3-12.
- Oppal SM, De Palo VA. Antiinflammatory cytokines. *Chest* 2000;117(4):1162-1172.
- Petter B, Peter K. Bacteria, cells and disseminated intravascular coagulation in man in: pathogenesis diagnosis and therapy of disseminated intravascular fibrin formation. *Elsevier Sci Pub* 1993;(11):11-18.
- R&D Systems. Cytokine Catalog. Minneapolis. USA; 1995: 1-199.
- _____. Cytokine Catalog. Minneapolis. USA; 1994:1-160.
- _____. Cytokine Catalog. Minneapolis. USA; 1996:16-31.
- _____. Cytokine release from human leucocytes (your source from cytokine and related reagent). Minneapolis. USA; 1994 (Poster).
- _____. Cytokines and Human Tumors. Minneapolis. USA; SOYINK; 1996 (Poster).
- _____. Erythropoietin. Minneapolis. USA; SOYINK;1993(Poster).
- Roitt I, Brostoff J. *Inmunología*. 3ed. Barcelona. España; 1994:7.8-13.1.
- Sites D, Abbas T. *Inmunología Básica y Clínica*. (El Manual Moderno). 7ed. México, 1993: 85-108.
- Tracey K. FNT and other cytokines in the methabolism of septic shock and cachexia. *Clin Nutrition* 1992;(11):1-11.
- Van der Poll T, Van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the patogénesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(2):413-426.
- William C, Gause M, Halvorson P. The function of costimulatory molecules and development of IL-4 Producing T cells. *Immunology Today*. 1997;18(3):115-119.
- Yashwant M, Robert F, Roland R, Jan G. Clinical significance of IgG Fc receptors and Fc γ R-derived immunotherapies. *Immunology Today* 1997;18(3):127-135.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

C. L. MOLINA HERNÁNDEZ

El factor de necrosis tumoral (FNT) contiene dos péptidos diferentes con múltiples actividades inmunológicas locales e inflamatorias sistémicas sobre el tejido linfoide y otras células.

El FNT α se describió como una molécula que induce necrosis hemorrágica en ciertos tumores, y como catequina; se produce por macrófagos activados y otras células, además, tiene un amplio espectro de acciones biológicas.

La linfotoxina, que fue en principio un producto de linfocitos y también se le ha llamado FNT β , se une al mismo receptor sobre las células blanco y, por tanto, tienen la misma actividad biológica. El gen para FNT α se localiza dentro o cerca de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en el brazo corto del cromosoma 6, unidos estrechamente al gen para FNT β . El grado de homología entre FNT α y FNT β es de 46 % en los nucleótidos y de 28 % en los aminoácidos.

La forma precursora del FNT α comprende 236 aminoácidos que se eliminan por medio de enzimas, una parte de ellos (79 aminoácidos N-terminales) para dar como resultado el FNT soluble maduro, de peso molecular 17 400.

Aunque el FNT α y el FNT β , de peso molecular 20 000, no tienen reacción inmunitaria cruzada, se unen a los mismos receptores. Estas propiedades se resumen en la tabla 2.10.

Muchos tipos celulares pueden originar FNT α , por ejemplo los monocitos y macrófagos lo producen en respuesta a la polimorfonuclear *activated* (PMA), *linfocites activated stimulation* (LAS), virus Sendai, células tumorales, micoplasmas o bacilo *calmette'guerin* (BCG).

Tabla 2.10. Propiedades del FNT humano

Propiedades	FNT
Ubicación cromosómica	Cromosoma G (cerca del MHC)
Forma inmadura	236 aminoácidos FNT α 240 aminoácidos FNT β
Forma madura	157 aminoácidos FNT α 171 aminoácidos FNT β
Origen celular	Macrófagos, linfocitos T y B, α . Células endoteliales, astrocitos (FNT α), linfocitos Th1, líneas celulares transformadas por EBV (FNT β)
Receptores	55 kD = 1×10^{-9} M 75 kD = 5×10^{-10} M
Efectos <i>in vivo</i>	Infiltración neutrófila local. Reacción de Shwartzman y necrosis de tumores Pirógeno endógeno Reactivo de fase aguda, caquexia, neutrofilia Aduvante. Angiogénesis

Los linfocitos pueden estimularse por antígenos o mitógenos para producir FNT β , pero los linfocitos y las células *natural killer* (NK) pueden originar FNT α en pequeñas cantidades. Existe un grupo de mediadores endógenos que se comportan como inductores activos de FNT; estos incluyen IL-3, IL-1, FNT, *granulocites-macrófagos colony stimulation* (GM-CSF), leucotrieno B4 (LTB4), *plaquettes activator factor* (PAF), interferón γ (IFN γ) y los lipopolisacáridos (LPS).

Los LPS, también llamados endotoxinas, derivadas de la pared celular, son los componentes activos de las bacterias gram negativas. El FNT es el mediador principal en la respuesta frente a infecciones por estas bacterias, aunque puede tener funciones fundamentales ante infecciones por otros microorganismos.

Esta citoquina fue identificada originalmente como mediador de la necrosis tumoral presente en el suero de animales tratados con LPS. A bajas concentraciones, los LPS estimulan la función de los fagocitos mononucleares y actúan como activadores policlonales de las células B; sin embargo, altas concentraciones de LPS pueden causar daño en los tejidos, coagulación intravascular diseminada (CID) y *shock*, lo que puede llevar a la muerte.

La reacción de Shwartzman constituye un modelo experimental para el estudio de los efectos patológicos de los LPS, aunque no está bien aclarado su papel como uno de los mediadores principales de estos efectos. A continuación explicaremos en qué consiste dicho efecto y su mecanismo fisiopatológico, por la implicación directa del FNT en él.

El mecanismo de daño hístico mediado por los LPS fue investigado por Shwartzman, quien demostró que dos inyecciones endovenosas de estos a dosis subletales, administradas en 24 horas, pueden causar CID en los conejos.

Este fenómeno fue llamado reacción sistémica de Shwartzman y ocurre debido a la formación de trombos intravasculares en la superficie de las células endoteliales, las cuales están ampliamente distribuidas.

Si la primera inyección de LPS es administrada por vía intradérmica, la segunda inyección endovenosa causa necrosis hemorrágica de la piel en el sitio de inyección intradérmica exclusivamente. En esta forma localizada de la reacción, la reacción local de Shwartzman, el daño en el tejido es causado por la activación de los neutrófilos y la inadecuada perfusión hística, lo que resulta en una coagulación intravascular local con formación de fibrina y taponamiento de la microcirculación por neutrófilos y plaquetas.

Estudios recientes han demostrado que el FNT puede sustituir a los LPS en la reacción local de Shwartzman y en la toxicidad sistemática de los LPS. Además, anticuerpos neutralizantes anti FNT ofrecen protección contra los efectos letales de los LPS, lo que demuestra que el FNT es un mediador importante del daño hístico.

La reacción de Shwartzman es una forma exagerada de la respuesta del huésped a los microorganismos,

y ahora es bien conocido el papel del FNT como una de las citoquinas principales involucradas en dicha respuesta. Parte de la acción antitumoral del FNT está mediada por la lisis directa de las células tumorales, que involucran la unión del FNT con los receptores de superficie de las células tumorales iniciando la activación de la fosfolipasa y posiblemente el daño celular mediado por radicales libres. El FNT induce necrosis tumoral causando lesiones vasculares en el tumor, similares a las ocurridas en la reacción local de Shwartzman.

La base de este efecto selectivo en los vasos sanguíneos del tumor no está bien conocida, aunque parece que las células tumorales liberan factores que incrementan la sensibilidad de las células endoteliales al efecto del FNT. Este factor tumoral actúa como la primera inyección de LPS.

La fuente principal de FNT son los fagocitos mononucleares activados por LPS, a través de células T estimuladas por el antígeno, células NK activadas y mastocitos, también activados, que pueden secretar esta proteína.

El IFN γ producido por las células T aumenta la secreción de FNT por los fagocitos estimulados por LPS. De ello se deduce que el FNT es un mediador de la inmunidad natural y adquirida, y un punto de unión entre la respuesta inmune específica y la inflamación aguda.

En los fagocitos monocucleares, el FNT es sintetizado en un inicio como una proteína transmembrana no glicosilada con un peso molecular de aproximadamente 25 kD. La molécula se orienta de forma poco común en la membrana; la porción aminoterminal es intracelular, el segmento transmembrana se sitúa cerca de la porción aminoterminal, y el extremo carboxilterminal se encuentra en posición extracelular. Un fragmento de 17 kD, incluyendo la porción carboxilterminal, es clivado por enzimas proteolíticas fuera de la membrana plasmática de los fagocitos monocucleares, y produce una molécula que se mantiene estable en la circulación, como un heterodímero. El FNT nativo tiene forma de pirámide triangular, donde cada lado está formado por una subunidad monomérica diferente y el sitio de unión al receptor se encuentra en la base, lo que permite su unión a más de un receptor.

Las acciones del FNT se inician por la unión del trímero a su receptor. Existen dos receptores para el FNT, de 55 kD y 75 kD respectivamente, codificados por genes diferentes. Si comparamos la afinidad del FNT por sus receptores, con la que muestran las demás citoquinas, resulta baja. Así, la Kd para la unión con el receptor de 75 kD es aproximadamente

de 5×10^{-10} moles y para la unión con el receptor de 55 Kd es de 1×10^{-9} moles.

El FNT es sintetizado en grandes cantidades y puede saturar con facilidad a sus receptores. Los receptores para el FNT se encuentran presentes en la mayoría de las células. Cuando estas se activan, pueden liberar a sus receptores de membrana y estos, en forma soluble, pueden actuar de forma competitiva como inhibidores de los que están ubicados en la membrana celular.

ACCIONES BIOLÓGICAS

Las funciones biológicas del FNT están relacionadas con su concentración, así como con la liberación de otras citoquinas (Fig. 2.20).

ACCIONES LOCALES

A bajas concentraciones, aproximadamente 10^{-9} , el FNT actúa como un regulador local de los leucocitos y las células endoteliales.

Los LPS inducen la liberación de FNT por los macrófagos. A su vez, el FNT actúa sobre ellos, estimulando la producción de IL-1 β . Esta citoquina actúa sobre los macrófagos y las células endoteliales vasculares para liberar IL-6 e IL-8. Cuando se liberan bajas cantidades de citoquinas, los efectos son locales con cantidades moderadas y se pueden detectar efectos sistémicos. Con la liberación de altas

concentraciones, estas citoquinas provocan el síndrome de *shock* séptico.

Los efectos biológicos principales del FNT a bajas concentraciones se resumen en los aspectos que citamos a continuación:

- Hace que las células endoteliales expresen nuevos receptores de superficie (moléculas de adhesión) que provocan la adhesión de los leucocitos a la superficie celular endotelial, primero para los neutrófilos y luego para los monocitos y linfocitos. En los neutrófilos, el FNT aumenta el grado de adhesión a las células endoteliales. Este efecto contribuye a la acumulación de los leucocitos en el sitio de la inflamación y es uno de los efectos fisiológicos locales más importantes del FNT.
- Activa los leucocitos para matar microorganismos, con mayor potencia para los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, y también para los eosinófilos y fagocitos monocucleares.
- Estimula a los fagocitos monocucleares y a otras células para producir citoquinas, que incluyen IL-1, IL-6, FNT y quimoquinas.
- El FNT, como el interferón, tiene efecto protector antiviral y aumenta la expresión de moléculas clase I del MHC, potenciando la lisis mediada por linfocitos T citotóxicos de células infectadas por virus.

En el caso de cantidades inadecuadas de FNT, no ocurre una respuesta inflamatoria y, como consecuencia, no se detiene la infección.

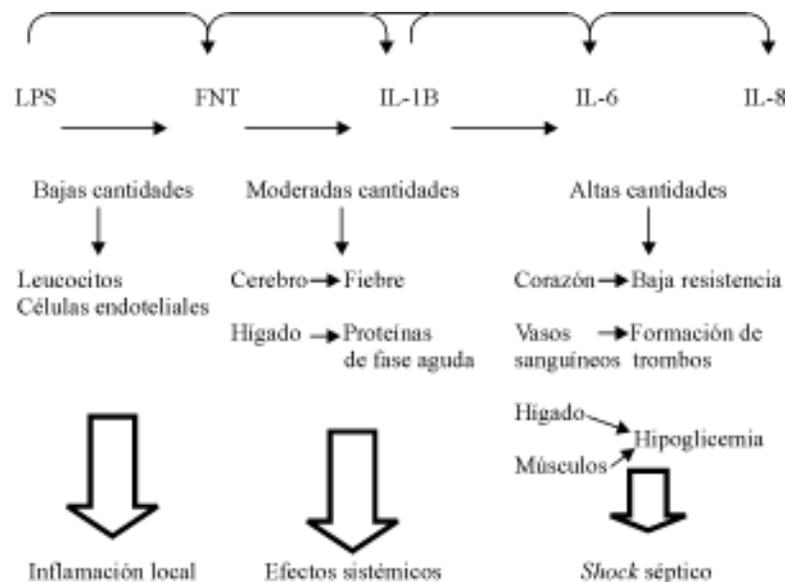


Fig. 2.20. Cascada de citoquinas producidas en respuesta a los LPS.

ACCIONES SISTÉMICAS

Si el estímulo para la producción de FNT es lo suficientemente fuerte, se generan grandes cantidades de esta citoquina, que actúa entonces de manera similar a una hormona. Las acciones sistémicas principales del FNT, en una respuesta fisiológica ante la infección, son las siguientes:

- Es un pirógeno endógeno que actúa sobre el hipotálamo e induce fiebre, propiedad que comparte con la IL-1. Ambas citoquinas se encuentran presentes en el suero de individuos expuestos a LPS, las que funcionan como pirógenos exógenos. La fiebre se presenta por una síntesis aumentada de prostaglandinas por las células hipotalámicas estimuladas por citoquinas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, aspirina, reducen la fiebre bloqueando al FNT o IL-1).
- Actúa en los fagocitos mononucleares y, posiblemente, en las células endoteliales, estimulando la secreción de IL-1 e IL-6 en la circulación.
- Actúa sobre los hepatocitos, incrementando la síntesis de algunas proteínas, como amiloide A. La combinación de las proteínas plasmáticas derivadas de los hepatocitos y las inducidas por IL-6, constituye la respuesta de fase aguda en los estímulos inflamatorios.
- Activa el sistema de coagulación.
- Suprime la división de las células pluripotenciales de la médula ósea. La administración continua de FNT puede ocasionar linfopenia e inmunodeficiencia.
- La administración sistémica de FNT por largos períodos provoca alteraciones metabólicas en animales de experimentación, lo que lleva a la caquexia, con pérdida de masa muscular y tejido adiposo, ya que hay supresión del apetito. El FNT, además, suprime la síntesis de la lipasa necesaria para la liberación de ácidos grasos contenidos en las lipoproteínas circulantes, para que puedan ser utilizadas por los tejidos. La IL-1 puede contribuir a desarrollar el estado caquécico que acompaña a ciertas enfermedades crónicas como la tuberculosis y el cáncer. Todos estos efectos combinados se pueden constatar en los pacientes tratados con FNT en la terapia anticancerosa.

RESPUESTA DE FASE AGUDA

Es oportuno señalar algunos aspectos fundamentales en la respuesta de fase aguda, que combina las acciones de varias citoquinas, incluyendo el FNT.

La respuesta de fase aguda consiste en un ajuste rápido en la composición de las proteínas plasmáticas en respuesta a un estímulo, que puede ser infeccioso, quemaduras, traumatismos y también enfermedades neoplásicas. Dicho ajuste comprende el aumento o disminución de algunas proteínas, por ejemplo: el aumento considerable de la proteína C reactiva, la cual funciona como una opsonina inespecífica que incrementa la fagocitosis de bacterias; así como niveles altos de α 2-microglobulina, otras antiproteinasas, el fibrinógeno y la proteína amiloide sérica A. Disminuye su concentración plasmática de albúmina y de transferrina, esta última funciona como proteína de transporte del hierro. La mayoría de estas alteraciones se atribuyen a la disminución en la síntesis de ellas por los hepatocitos. Se ha comprobado que estos cambios están causados por alteraciones en la transcripción de genes, regulados por IL-6, en el caso del fibrinógeno, e IL-1/FNT en la proteína amiloide sérica A.

La respuesta de fase aguda provee mecanismos de inmunidad natural y protege del daño celular, por ejemplo: con el incremento de las opsoninas y de las antiproteinasas. La elevación del fibrinógeno, causado por IL-6, resulta de mayor interés para la clínica.

La respuesta de fase aguda ocurre por un rápido ataque, y si el estímulo persiste, así como sus consecuencias, se establecen los cambios de inflamación crónica.

En el caso de enfermedades que se caracterizan por inflamación crónica, por ejemplo, artritis reumatoide, persiste el aumento de proteínas como proteína sérica amiloide A, que puede llegar a depositarse en el intersticio con el consiguiente daño hístico.

Por último, describiremos las consecuencias del establecimiento de una sepsis por bacterias gram negativas, donde se producen cantidades masivas de FNT, que pueden llegar a exceder la cifra de 10^{-7} M en el suero.

En animales de laboratorio, que originan grandes cantidades de FNT, la muerte sobrevive por colapso circulatorio o CID. Si se administran anticuerpos neutralizantes anti FNT, puede prevenirse el grado de mortalidad, lo que demuestra el papel de esta citoquina como un mediador importante en el *shock* séptico o por endotoxinas (Fig. 2.21). La inyección de altos niveles de FNT puede ser letal, y ocasionar un síndrome tipo *shock*.

Altas concentraciones, como se ha podido apreciar, pueden tener un efecto letal, lo que se debe a varias acciones específicas del FNT:

- Reduce la perfusión hística por depresión en la contractilidad del miocardio. El mecanismo de esta

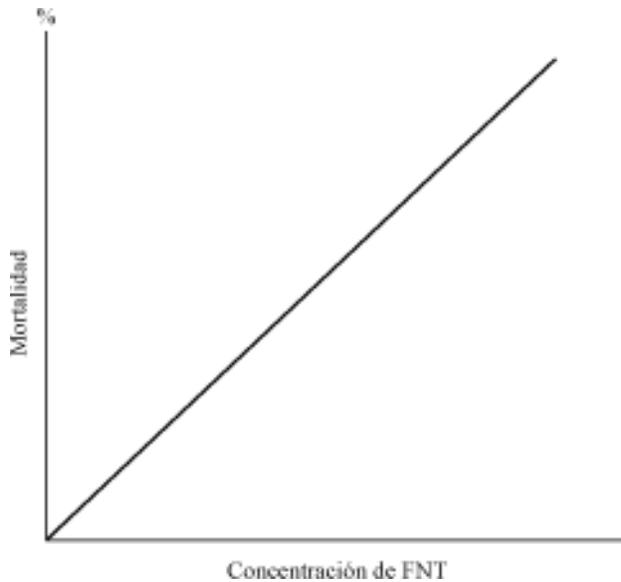


Fig. 2.21. Papel del FNT en las sepsis por gérmenes gramnegativos.

acción involucra la inducción de una enzima en el músculo cardíaco: la óxido nítrico sintetasa (NOS), que convierte la arginina en citrulina y óxido nítrico. El óxido nítrico inhibe la contractilidad del miocardio.

- Reduce la presión sanguínea y la perfusión hística por relajamiento del músculo liso vascular. El FNT puede actuar directamente sobre las células del músculo liso, o hacerlo de forma indirecta, estimulando la vasodilatación.
- Causa trombosis intravascular, lo que reduce la perfusión de los tejidos. Esto se debe a la combinación de las alteraciones en el endotelio y en los fagocitos mononucleares, que trae consigo la promoción de la coagulación y la activación de los neutrófilos, lo que permite el taponamiento vascular por estas células. Estas acciones mediadas por el FNT se relacionan con varios de los efectos de los LPS, descritos en la reacción de Shwartzman en conejos y en la CID en seres humanos.
- Provoca severas alteraciones metabólicas, como la disminución de la glicemia hasta niveles incompatibles con la vida, lo que se debe a la sobreutilización de la glucosa por el músculo y el fallo del hígado que no puede reponer los niveles sanguíneos de glucosa.

Muchas de las acciones descritas del FNT están potenciadas por el $\text{IFN}\gamma$, ya que este aumenta el número de receptores para el FNT en las células que reciben su efecto. Esta interacción no está bien aclarada en la actualidad, pero se ha podido comprobar que, en ocasiones, las células T activadas secretan FNT e $\text{IFN}\gamma$ sinérgicamente, lo que puede ser un mecanismo facili-

tador de las acciones del FNT, sin necesidad de que llegue a alcanzar concentraciones que produzcan toxicidad sistémica.

De manera general, se pueden resumir las actividades del FNT, tanto sobre tejidos linfoides y hematopoyéticos, como sobre tejidos no linfoides:

– Acciones inmunológicas del FNT:

- Actúa como mitógeno para timocitos.
- Induce receptores de IL-2.
- Incrementa la proliferación de células B, la expresión de inmunoglobulinas en su superficie y la producción de anticuerpos.
- Tiene efecto adyuvante sobre las respuestas de anticuerpos dependientes de células-T.

– Acciones inflamatorias del FNT:

- Acción quimiotáctica para los neutrófilos, activa la desgranulación y el estallido respiratorio en estas células, incrementando su actividad bactericida.
- Acción quimiotáctica para los monocitos, incrementa su capacidad para producir IL-6 e IL-8.
- Aumenta la adhesividad de células endoteliales al inducir la expresión de moléculas de adhesión celular tipo I (ICAM-1).
- Actúa como mitógeno para las células endoteliales y tiene actividad angiogénica.
- Estimula las células endoteliales para que produzcan prostaglandinas, IL-6 y factor procoagulante (factor hístico III) que inicia la cascada de la coagulación.

– Efectos neuroendocrinos:

- Induce fiebre por el hipotálamo.
- Estimula la respuesta de fase aguda mediada por productos de biosíntesis por el hepatocito.
- Induce la producción de IL-6, que estimula la producción de ACTH y releva, potencialmente, las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

– Efectos sobre el tejido conectivo:

- Provoca la actividad de la fosfatasa alcalina en los osteoblastos.
- Induce a los osteoblastos a la resorción ósea.
- Incita a los condrocitos a incrementar el recambio de cartílago.
- Activa la proliferación de fibroblastos y células sinoviales.
- En la reacción inflamatoria facilita la fibrosis y el engrosamiento de tejidos, cuando se encuentran niveles altos, particularmente en líquidos articulares.

– Efectos sobre la hematopoyesis:

- Induce la producción de factor estimulante de colonias (CSF) por células del estroma en la médula ósea y los macrófagos.
- El FNT α puede proteger los tejidos antes de la administración de radiaciones.
- Inhibe la hematopoyesis.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 2ed.: Philadelphia, W.B. Saunders, 1994; 245-249.

Arai KFL, et al. Cytokines: coordinates of immune and inflammatory responses. *Ann Rev Biochem* 1990;59:783-836.

Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986;320:586.

Beutler B., et al. Control of cachectin (FNT) synthesis: mechanism of endotoxin resistance. *Science* 1986;232:977.

Corswell EA., et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666.

Hebbar M., et al. The relationship between concentrations of circulating soluble e-selection and clinical, pathological and

biological features in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(2):373-380.

Horton JW. Tumor necrosis factor-alpha, Sphingosine, ceramide; which is the appropriate marker of inflamatin (editorial, comments). *Crit Care Med* 1999;27(11):2580-2581.

Le J, Vilcek J. FNT and IL-1: Cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987;56:234.

Old LJ. Tumor necrosis factor (FNT). *Science* 1985;230:630.

Oppenheim JJ, et al. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Ann Rev Immunol* 1991;9:817-848.

Paul NI, Ruddle NH. Lymphotoxin. *Ann Rev Immunol* 1988;6:407.

Pérez-Paramo M., et al. Evaluation of the hemodynamic effects of alpha tumoral necrosis factor in rats with portal hypertension using the radioactive microsphere technique. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17(4):294-301.

Reinhart K. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Clin* 2001;29(7) Suppl:S121-125.

Stadnyk AW, Gauldie J. The acute phase response during parasitic infection. *Immunolo Today* 1992;12:A7-A11.

Stites DP, Abba Terr I. *Inmunología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 1993. p. 86-94.

Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Ann Rev Immunol* 1992;10:411-452.

Wong GC, Clark SC. Multiple actions of IL-6 within a cytokine network. *Immunol Today* 1988; 9:137.

MACRÓFAGOS

M. MASJUÁN DEL PINO

El sistema fagocítico mononuclear (SFM) constituye la segunda mayor población del sistema inmune y consiste en células que tienen un origen común, cuya función primaria es la fagocitosis. La fagocitosis es la captación intracelular de partículas mayor que 0,5 μ m por un mecanismo independiente de clatrina, pero dependiente de la polimerización de actina. Después de la unión a la superficie celular, la partícula fagocitada es internalizada, con la siguiente maduración del fagosoma y la fusión con el lisosoma para formar un fagolisosoma.

DESARROLLO DEL SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR

Todas las células del SFM se originan en la médula ósea y, después de la maduración y posterior activación, pueden adquirir variadas morfologías. El primer precursor reconocible es el monoblasto. La próxima fase es el promonocito, una célula algo mayor con gránulos citoplásmicos y un núcleo dentado que contiene cromatina fina. Por último, el monocito totalmente desarrollado aparece.

Mayor que el neutrófilo y con un núcleo grande en herradura que tiene cromatina dispersa, el monocito maduro posee un citoplasma lleno con gránulos cuyo contenido incluye enzimas hidrolíticas y otras proteínas necesarias para las actividades de la célula. La transición de monoblasto a monocito circulante requiere aproximadamente cinco días; está diferenciado de forma incompleta.

Después que alcanzan los tejidos, estas células maduran y se convierten en *macrófagos*, llamados tam-

bién histiocitos. La vida media de los monocitos es de aproximadamente un día, mientras que la de los macrófagos hísticos es de varios meses. El tránsito de célula madre de médula ósea a macrófagos hísticos está regulado por una variedad de factores de crecimiento y diferenciación, citoquinas, moléculas de adhesión e interacciones celulares.

Los macrófagos pueden estar dispersos de manera difusa en el tejido o formando agrupaciones en los órganos. Algunos desarrollan citoplasma abundante y son llamados *células epitelioides*, porque recuerdan las células epiteliales de la piel; se pueden fundir para formar *células multinucleadas gigantes*.

Pueden ser encontrados en todos los órganos y tejidos conectivos, y han recibido nombres particulares para designar sus localizaciones específicas. Por ejemplo, en el sistema nervioso central son las microglías; cuando se alinean en los sinusoides vasculares del hígado, son llamados células de Kupffer; en el pulmón se encuentran los macrófagos intersticiales y alveolares; los fagocitos multinucleados en el hueso son los osteoclastos; en la piel son las células de Langerhans; en el bazo y los ganglios linfáticos constituyen los histiocitos sinusales.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEL SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR

Se han caracterizado muchos antígenos en la superficie de los macrófagos. Los antígenos clase I HLA-A, B y C, así como los de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, son expresados por los fagocitos

mononucleares. La expresión de estos antígenos puede ser modulada por varios factores como IFN-gamma.

Los fagocitos mononucleares interactúan con el ambiente a través de sus receptores. Algunos ligandos, como los glucocorticoides, difunden por medio de la membrana para interactuar con los receptores intracelulares, pero la mayoría se une a los receptores de la membrana plasmática. Una vez que un ligando se une a su receptor, el macrófago reacciona de alguna manera (por ejemplo, alterando la expresión génica, induciendo secreción o cambiando la forma). El cuadro 2.1 relaciona algunos de los receptores de los fagocitos mononucleares. La molécula CD4 también se expresa en estas células.

Los macrófagos representan el más claro ejemplo de una población celular crítica para la inmunidad natural, pero también desempeñan un papel central en la inmunidad específica adquirida.

A pesar de su especialización funcional, los macrófagos tienen tres funciones principales, por lo menos, en común: presentación de antígenos, fagocitosis e inmunomodulación.

La principal función de los fagocitos mononucleares en la inmunidad natural está relacionada con el proceso inflamatorio. Los fagocitos mononucleares pueden matar a los microorganismos que invaden al organismo.

Al igual que los neutrófilos, los monocitos pueden adherirse a las células endoteliales por múltiples moléculas de adhesión, incluyendo las selectinas y beta2-integrinas. Los monocitos difieren de forma importante de los neutrófilos, ya que ellos expresan niveles significantes de receptores de beta1 (VLA) integrina, incluyendo VLA-4, la cual se une a VCAM-1 en células endoteliales activadas.

En un inicio, los neutrófilos son los leucocitos predominantes en los sitios de inflamación aguda, con un pico de migración que generalmente ocurre en las primeras horas. Luego, los fagocitos mononucleares, derivados de los monocitos de la sangre, se convierten en el tipo de célula más abundante. Estas diferencias en la cinética de migración y acumulación pueden ser explicadas por la elaboración de citoquinas particulares y sustancias quimiotácticas en el tejido inflamado, que altera la afinidad de receptores de integrina de los leucocitos o induce regulación de las moléculas de adhesión. Al alcanzar los tejidos extravasculares comienza la transformación en grandes células fagocíticas: *los macrófagos*.

Los neutrófilos, por lo general, encuentran sus blancos respondiendo a gradientes quimiotácticos, mientras que en los macrófagos fijos de tejidos, sus blancos son

Cuadro 2.1. Receptores de los fagocitos mononucleares

- Inmunoglobulina Fc
- IgG
- FcgammaRI(CD64)
- FcgammaRII(CD3)
- FcgammaRIIA
- FcgammaRIIB
- FcgammaRIIC
- FcgammaRIII(CD16)
- FcgammaRIIIA
- FcgammaRIIIB
- IgE
- FcgammaRI
- FcgammaRII (CD23)
- FcgammaRIIA
- FcgammaRIIB
- IgA
- FcalfaR
- Complemento
- CR1 (CD35)
- CR3 (CD11b/CD18)
- Alfa-2-macroglobulina
- Proteínas glicosiladas
- Transferrina
- Lactoferrina
- Lipoproteínas
- Receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Receptor de LDL modificado (receptor scavenger)
- Receptor remanente
- Receptores de citoquinas
- Receptores FNT
- p75
- p55
- IL-1
- M-CSF
- IFN-gamma
- Receptor de factor quimiotáctico
- Péptidos quimiotácticos (f-met-leu-phe, etc.)
- Quimoquinas
- C5a
- Fibronectina
- Hormonas
- 1,25 dihidroxivitamina D3
- Glucocorticoides
- Insulina
- Prostaglandinas
- Glucagón
- Tirotropina
- Somatomedina
- Testosterona
- Estrógenos
- Lipopolisacárido

Tomado de: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed., 1999.

traídos a ellos por el torrente sanguíneo. A diferencia de los neutrófilos, los monocitos y macrófagos también expresan el antígeno CD4 que está involucrado en la captación del virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y la infección. Por otra parte, realizan la fagocitosis de partículas extrañas, tales como microbios, macromoléculas, incluyendo antígenos, así como tejidos propios dañados o muertos. Además de realizar la fagocitosis, los macrófagos tienen el potencial de ser activados.

La fagocitosis implica la adhesión de la partícula a la superficie de la membrana y el cierre de la membrana alrededor de ella. La eficiencia del proceso aumenta considerablemente si la célula fagocítica puede unirse con especificidad a la partícula que será fagocitada.

Tanto los fagocitos mononucleares como los neutrófilos expresan receptores para el fragmento Fc de la IgG (Fc γ R). De hecho, al menos tres tipos de receptores Fc son expresados, cada uno con diferente afinidad y selectividad, para los diferentes subtipos de IgG. Cuando moléculas de IgG se unen y cubren partículas antigénicas, proceso llamado opsonización, las IgG unidas son reconocidas por las moléculas Fc γ R de los macrófagos (y otros leucocitos), y sirven de facilitador de la eficiencia de la fagocitosis.

Un fragmento derivado del tercer componente del sistema de complemento (C3b) también puede opsonizar partículas para la fagocitosis, al unirse a receptores para C3b presentes en los macrófagos. Ya que C3b puede ser generado y unido a las células como una consecuencia de la activación de la vía clásica del complemento, las IgM pueden llevar, indirectamente, a opsonización y fagocitosis facilitada. La opsonización puede conducir a mucho más que el incremento de la unión de las partículas al fagocito.

Los Fc γ R también están involucrados en la activación metabólica de los macrófagos, incluyendo la eficiencia de la degradación intracelular de la partícula ingerida.

La activación de los macrófagos no es un proceso simple. Se considera que los monocitos están en reposo. La activación consiste en alteraciones cuantitativas en la expresión de varios productos génicos (proteínas), que dotan al macrófago activado de la capacidad de realizar funciones que no pueden ser hechas por monocitos en reposo. En general, la activación es el resultado de un aumento de la transcripción; por ejemplo, puede consistir en una expresión incrementada de determinadas enzimas que catalizan la generación de especies reactivas de oxígeno.

Los agentes que pueden causar transcripción génica y así activación de macrófagos, son citoquinas solubles, productos bacterianos (lipopolisacáridos) y moléculas de la matriz extracelular. La citoquina activadora de macrófagos mejor descrita es el interferón γ (IFN γ). Sin embargo, el IFN γ no es la única citoquina que puede activar a los macrófagos y, además, no activa todas sus capacidades posibles.

Los macrófagos también pueden ser activados por el contacto con los linfocitos T. Después de ser activados, ellos segregan una gran variedad de productos biológicamente activos que pueden originar un daño histórico y los cambios característicos de la inflamación crónica (Cuadro 2.2).

Cuadro 2.2. Productos liberados por macrófagos

- Enzimas
- Proteasas neutrales
- Elastasa
- Colagenasa
- Activador de plasminógeno
- Hidrolasas ácidas
- Fosfatasas
- Lipasas
- Proteínas plasmáticas
- Componentes del complemento (C1 a C5, properdina)
- Factores de coagulación (factores V, VIII, factor histórico)
- Especies reactivas de oxígeno
- Eicosanoides
- Citoquinas, quimoquinas (IL-1, TNF, IL-8)
- Factores de crecimiento (PDGF, EGF, FGF, TGF-beta)
- Óxido nítrico

Tomado de: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed., 1999.

FUNCIONES DE LOS MACRÓFAGOS

ACTIVADOS

Algunas de las funciones de los macrófagos activados son las siguientes:

- Pueden matar microorganismos. La muerte de bacterias por macrófagos involucra fagocitosis y generación de especies reactivas de oxígeno durante el estallido respiratorio. El estallido respiratorio se refiere a un evento metabólico que produce potentes oxidantes microbicidas a través de la reducción parcial de oxígeno.

Es mediado por un sistema de multicomponentes, presente como un complejo enzimáticamente activo en la membrana plasmática y la membrana fagosomal de macrófagos (y neutrófilos) activados. Las enzimas del estallido respiratorio transportan electrones desde el NADPH citosólico hasta el oxígeno molecular para generar el anión superóxido (O_2^-). El estallido es activado por un contacto primario con las partículas ingeridas y la exposición a los factores quimiotácticos. Estos estímulos comienzan la translocación de proteínas citosólicas, de 47 y 67-kd, junto con una proteína G de pequeño peso molecular, a la membrana que contiene citocromo b558. Este paso comienza la reducción de oxígeno a O_2^- a expensas de la forma reducida de NADPH.

Los rasgos importantes de la oxidasa incluyen la estequiometría 1:1 entre el consumo de oxígeno y la formación del superóxido, la oxidación de dos electrones de los piridín nucleótidos en comparación con la reducción de un electrón del oxígeno, la formación de protones y la generación de $NADP^+$, que debe reducirse, con posterioridad, a NADPH para sostener la reacción. La mayoría del superóxido formado sufre rápidamente dismutación a peróxido de hidrógeno y oxígeno.

Esta reacción ocurre de manera espontánea, con cinética rápida, a pH ácido, en el cual una parte importante del superóxido existe en su forma de radical perhidroxilo (HO_2^-). En el ambiente ácido de la vacuola fagocítica, el superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno. La destoxicación de O_2^- y H_2O_2 se lleva a cabo por sistemas enzimáticos celulares. A pH neutro, la superóxido dismutasa acelera la reacción de dismutación notablemente. El H_2O_2 es metabolizado por la catalasa o a través del sistema del glutatión. La catalasa convierte al H_2O_2 directamente en agua y oxígeno, mientras que la glutatión peroxidasa utiliza glutatión reducido (GSH) para disminuir el H_2O_2 en agua.

El NADPH provee los equivalentes de reducción para la regeneración de GSH a partir del glutatión oxidado, catalizado por la glutatión peroxidasa. Deben mantenerse los niveles de NADPH para la reacción catalizada por la oxidasa formadora de superóxido y el ciclo del glutatión. El NADPH es regenerado por la actividad de la vía de las hexosas monofosfato, que se refuerza de 15 a 30 veces durante la fagocitosis. Estos y otros oxidantes relacionados atacan y matan a los microorganismos fagocitados, oxidando a sus constituyentes celulares. El estallido respiratorio se orienta topográficamente en la membrana para pro-

mover la acción de los productos tóxicos de la reducción de oxígeno sobre el microorganismo ingerido. El sitio de unión para NADPH está en la cara citoplasmática de la membrana, mientras que el superóxido producto de la reacción se forma en la cara vacuolar.

- Pueden estimular inflamación aguda, con frecuencia mediante secreción de mediadores de la inflamación de vida media corta. Muchos de estos activadores, como el factor de activación plaquetaria (PAF), prostaglandinas y leucotrienos, son lípidos; algunos son sintetizados por los macrófagos y otros son generados a partir de moléculas plasmáticas en respuesta a moléculas segregadas por los macrófagos.
- Son las células presentadoras de antígeno (APC) más eficientes. Una parte importante de la capacidad facilitada de la presentación de antígenos puede ser atribuida a la expresión incrementada de moléculas MHC clase II, moléculas de adhesión (ICAM-1, LFA-3) y moléculas B7.
- Productos de macrófagos activados, tales como citoquinas y factores de crecimiento, modifican progresivamente el ambiente de los tejidos; conducen, en un inicio, a la destrucción del tejido y, con posterioridad, a la respuesta inflamatoria crónica.
- Pueden eliminar células tumorales. Aunque los macrófagos activados son efectores de la defensa del huésped contra organismos infecciosos, se ha observado que también pueden eliminar estas células de forma selectiva.

Es importante destacar que los macrófagos desempeñan un importante papel como células accesorias y efectoras de la respuesta inmune.

Las células accesorias de la respuesta inmune que presentan los antígenos extraños sobre su superficie, de forma tal que pueden ser reconocidos por los linfocitos T antígenoespecíficos, son llamadas células presentadoras de antígenos.

Los fagocitos mononucleares constituyen uno de los tipos celulares mejor definidos como APC para los linfocitos T auxiliares (los otros tipos celulares son los linfocitos B, las células dendríticas, y las células endoteliales). Estas células convierten a los antígenos proteicos en péptidos y presentan el complejo péptido-MHC en una forma que puede ser reconocida por los linfocitos T CD4+.

Esta conversión de proteínas nativas en fragmentos péptidos asociados al MHC, es llamada procesamiento

antigénico. También expresan moléculas de adhesión, necesarias para la unión inicial de las APC a las células T, y moléculas coestimuladoras, que son esenciales para la activación óptima de células T, y sintetizan citoquinas como IL-1, IL-10, IL-12 e IL-15, que promueven la activación y el desarrollo del fenotipo de células T auxiliares.

Los macrófagos y otras células del sistema fagocítico mononuclear, al realizar la fagocitosis activa de grandes partículas, desempeñan un papel importante en la presentación de antígenos derivados de organismos infecciosos. La presentación de antígenos microbianos por los macrófagos a los linfocitos T CD4+ resulta en la secreción de IFN γ por las células T; el IFN γ entonces activa a los macrófagos para eliminar más efectivamente a los microorganismos. Esta capacidad de los macrófagos, tanto de estimular como de responder a los linfocitos T, provoca una amplificación del mecanismo que incrementa la efectividad de la intervención del sistema inmune específico contra las infecciones.

La inducción de la expresión de los genes MHC en macrófagos, producida por IFN γ , puede también proveer otro mecanismo de amplificación que, en este caso, facilita el crecimiento y diferenciación de las células T CD4+, por reclutamiento y activación de ellas.

En la fase efectora de ciertas respuestas inmunes celulares, las células T estimuladas por antígenos segregan citoquinas que activan a los macrófagos y los hacen más capaces de destruir los antígenos fagocitados. Así, los macrófagos están entre las principales células efectoras de la inmunidad celular. Su participación en la inmunidad humoral está dada por la fagocitosis facilitada por anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A, Lichtman A, Pober JS. En Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. WB Saunders Company, 1994.
- Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. WB Saunders Company, 2000.
- Cotran. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Company, 1999.
- Goldman. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. W. B. Saunders Company, 2000.
- Lee. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
- Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, Inc., 2000.
- Middleton. Allergy: Principles and Practice, 5th ed., Mosby-Year Book, Inc, 1998.

COMPLEMENTO

C. L. MOLINA HERNÁNDEZ

El complemento es un término asignado a un sistema biológico que comprende un grupo de proteínas plasmáticas y de membrana celular; consisten en, al menos, 25 glucoproteínas que presentan activación secuencial en forma de cascada de enzimas (Tabla 2.11). Normalmente están presentes en forma inactiva y luego de su activación desempeñan una función fundamental en los mecanismos de defensa del individuo; actúan de tres formas principales:

- Provocan la lisis de células, bacterias y virus, recubiertos.
- Realizan la opsonización de células ajenas, bacterias, virus y hongos, por medio del recubrimiento con fragmentos específicos del complemento, que pueden ser reconocidos por receptores para ellos sobre la membrana de las células fagocíticas y así facilitan el proceso de ingestión.
- Activan los leucocitos para la interacción de proteínas del complemento con receptores específicos de la superficie celular, con la generación de fragmentos peptídicos que intervienen en la regulación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, con la participación en fenómenos como vasodilatación en el sitio de la inflamación, adherencia al endotelio del vaso y salida de los fagocitos en migración dirigida al sitio de la inflamación, así como eliminación de agentes infecciosos.

De las funciones se desprende que el complemento desempeña un papel tanto en la defensa contra las bacterias como en la eliminación de los inmunocomplejos. Los individuos con déficit hereditario o adquirido de las diferentes proteínas del comple-

mento, presentan mayor susceptibilidad a padecer dos tipos de enfermedades:

- Infecciones recurrentes por bacterias piógenas con formación de abscesos.
- Enfermedades caracterizadas por la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos.

NOMENCLATURA

Las proteínas de la vía clásica y los componentes terminales se denominan con números que siguen a la letra C y reaccionan en el orden siguiente: C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} , C_4 , C_2 , C_3 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 y C_9 .

Las proteínas de la vía alterna se denominan con letras, lo mismo que otras proteínas que tienen efectos regulatorios principales en el sistema, aunque en ocasiones estas moléculas regulatorias se simbolizan mediante abreviaturas, derivadas de un nombre relacionado con la actividad funcional de las moléculas.

Los receptores del complemento se denominan por su ligando, por ejemplo: C_{5a} , o mediante el cluster de diferenciación (CD), también por un sistema de numeración para los receptores del complemento, tipos 1 al 4 (CR_1 - CR_4) (Tabla 2.11).

Las proteínas de cada vía interactúan en una secuencia y cuando falta una de ellas la secuencia se interrumpe en ese punto. Los primeros pasos en el proceso de activación se relacionan con el desarrollo de fragmentos de ruptura del complemento para formar enzimas que se unen a las proteínas siguientes en la

Tabla 2.11. Componentes de activación y control del sistema de complementos

Componente	Peso molecular	No. de cadenas en su forma plasmática	Concentración sérica (µg/mL)
Vía clásica			
C _{1q}	410 000	18	70
C _{1r}	85 000	2 (idénticas)	34
C _{1s}	85 000	2 (idénticas)	31
C ₂	95 000	1	25
C ₃	195 000	2 (α+β)	1 200
C ₄	206 000	3 (α+β+γ)	600
Vía alternativa			
Properdina	153 000	3 ó 4	25
Factor B	100 000	1	225
Factor A	25 000	1	1
C ₃	195 000	2 (α+β)	1 200
Componentes terminales			
C ₅	180 000	2 (α+β)	85
C ₆	128 000	1	60
C ₇	120 000	1	55
C ₈	150 000	3 (α+β+γ)	55
C ₉	79 000	1	60
Inhibidores y reguladores			
Inhibidor de C ₁	105 000	1	275
Proteína captadora de C ₄	560 000	7 (idénticas)	8
Factor H	150 000	1	500
Factor I	105 000	2 (α+β)	34
Inactivador de anafilotoxinas	310 000	6 (2α+2β+2γ)	35
Proteínas S	83 000	1	505

secuencia y continuar la reacción en cascada. Estas enzimas se denominan con una barra colocada sobre el símbolo del componente, lo que indica actividad enzimática.

Los productos de la escisión de las proteínas del complemento se distinguen de las moléculas parenterales por sufijos de letras (a, b...), al fragmento pequeño se le designa como a y al grande como b.

VÍAS DE ACTIVACIÓN Y ACTIVADORES

En el plasma operan dos vías principales de activación del complemento (Fig. 2.22).

- Vía clásica.
- Vía alternativa.

La vía clásica fue descubierta antes de la segunda vía, conocida como alternativa, aunque esta quizás sea la más antigua filogenéticamente.

En condiciones fisiológicas normales, la activación de la vía clásica del complemento se inicia por complejos antígenoanticuerpo que contienen IgM, IgG₁, IgG₂,

IgG₃, aunque existe un número de activadores no inmunitarios como algunas cepas de baja virulencia, por ejemplo: *Escherichia coli*, *Salmonella* y virus como el de la parainfluenza, el de la estomatitis vesicular y mycoplasmas que pueden iniciar la activación en ausencia de anticuerpos.

Otras estructuras, por ejemplo, la superficie de cristales de urato, la proteína básica de mielina, el DNA desnaturalizado, las endotoxinas bacterianas y las poliaminas, tales como heparina, también pueden activar la vía clásica directamente. Se piensa que tal acción por los cristales de urato contribuye a la inflamación y el dolor relacionado con la gota.

La vía alternativa provee un mecanismo inespecífico de defensa, innato, que no necesita de anticuerpos para la activación, aunque algunos inmunocomplejos que contienen IgG, IgA e IgE pueden hacerlo, pero de manera menos eficiente.

Muchas bacterias gram positivas y gram negativas pueden activar esta vía, y también algunas células infectadas por virus, por ejemplo EBU y otros microorganismos como Trypanosomas, Leishmania, además,

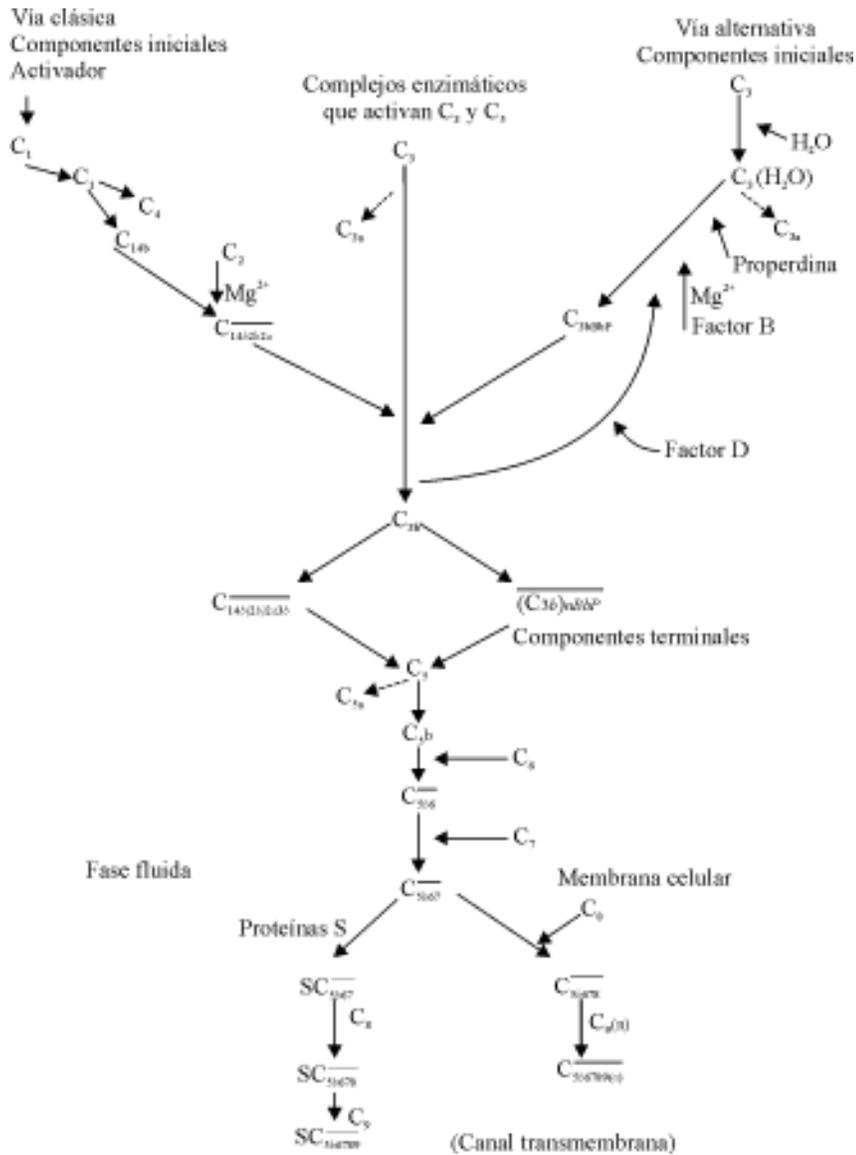


Fig.2.22. Secuencia en la activación de la cascada del complemento.

muchos hongos. Otros compuestos como dextrana, carbohidratos, por ejemplo agarosa, y eritrocitos heterólogos, activan esta vía (Tabla 2.12).

Ambas vías funcionan a través de la interacción de componentes por medio de activación secuencial ensamblando una serie de proteínas, lo que origina un complejo enzimático capaz de unirse y romper una proteína común a las dos vías: el C₃. De ahí en adelante, las dos vías proceden juntas a través de la unión con los componentes terminales para formar el complejo de ataque a la membrana (CAM), que, finalmente, es el que provoca la lisis celular.

VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO

Función del anticuerpo y el complejo C₁. El complejo macromolecular C₁ está compuesto por tres

proteínas: C_{1q}, C_{1r} y C_{1s}, en radio de 1:2:2, unidas en presencia del ion calcio (Fig. 2.23).

En la mayor parte de los casos, la vía clásica se inicia con la unión antígenoanticuerpo. Una sola molécula de IgM (pentamérica) sobre una superficie antimérica o dos moléculas cercanas a IgG de las subclases apropiadas, se unen y activan el primer componente. La unión del anticuerpo ocurre a través de la subunidad C_{1q}, lo que depende de la densidad de epitopes antigénicos capaces de unir moléculas de anticuerpos que activen a C_{1q}. Dicha capacidad sirve de base a un grupo de análisis utilizados para medir complejos inmunitarios en suero, las pruebas de captación C_{1q}. El C_{1q} es fijado por IgM, IgG₁, IgG₂ e IgG₃.

Cada subunidad de C_{1q} tiene forma de Y, cuyas ramas finalizan en una formación redondeada. La molécula consta de tres subunidades compuestas por sus cadenas

polipeptídicas, lo que resulta en un total de 18 cadenas en el C_{1q} . Los receptores para las regiones F6 de la IgG se encuentran en las cabezas redondeadas, que forman un anillo en la molécula de C_{1q} . Una unidad que consta de dos moléculas de C_{1r} y otras dos de C_{1s} está situada a través de las moléculas de C_{1q} . Los sitios catalíticos de C_{1r} se encuentran próximos en el centro del anillo. La estabilidad del complejo C_1 depende del Ca^{2+} .

Los isotipos Ig_4 , IgE o IgD no se unen a C_{1q} . La estructura de C_{1q} se muestra como una molécula con una parte central y seis brazos radiales, está compuesto por 18 cadenas polipeptídicas separadas, divididas en tres tipos de cadenas con seis cadenas de cada tipo. Cada uno de estos brazos termina en formaciones re-

dondeadas que corresponden a los extremos carboxilo-terminal, que es el sitio de la unión al dominio CH_2 de la inmunoglobulina adecuada. Los segmentos aminoterminales de estas cadenas se asemejan al colágeno, dispuestos en triple hélice, lo que le aporta flexibilidad al C_{1q} .

Cada cadena tiene un PM de aproximadamente 85 000 kD y es una forma proenzimática de una serina-proteasa. El potencial enzimático de C_1 reside en las cadenas C_{1r} y C_{1s} asociadas con la porción aminoterminales de las moléculas.

Una vez efectuada la unión C_{1q} al anticuerpo, se activan C_{1r} y en su momento C_{1s} . Esta activación se vincula con la ruptura de dos cadenas idénticas de C_{1r}

Tabla 2.12. Activadores de las vías clásica y alternativa

	Vía clásica	Vía alternativa
Inmunoglobulinas	Complejas Ag-Au que contienen IgM , IgG_1 , IgG_2 o IgG_3	Menos eficientemente: complejos que tienen IgG , IgA o IgE
Bacterias	No	Diversas cepas de gérmenes grampositivos y gramnegativos
Virus	Retrovirus murinos, virus de la estomatitis vesiculosa	Algunas células infectadas por vías EBV
Otros	Mycoplasmas. DNA, lípido A, cardiolipina, heparina, condroitín sulfato, sulfato de dextrano	Tripanosomas Leishmania, muchos hongos, sulfato de dextrano, eritrocitos heterólogos, carbohidratos (por ejemplo, agarosa)

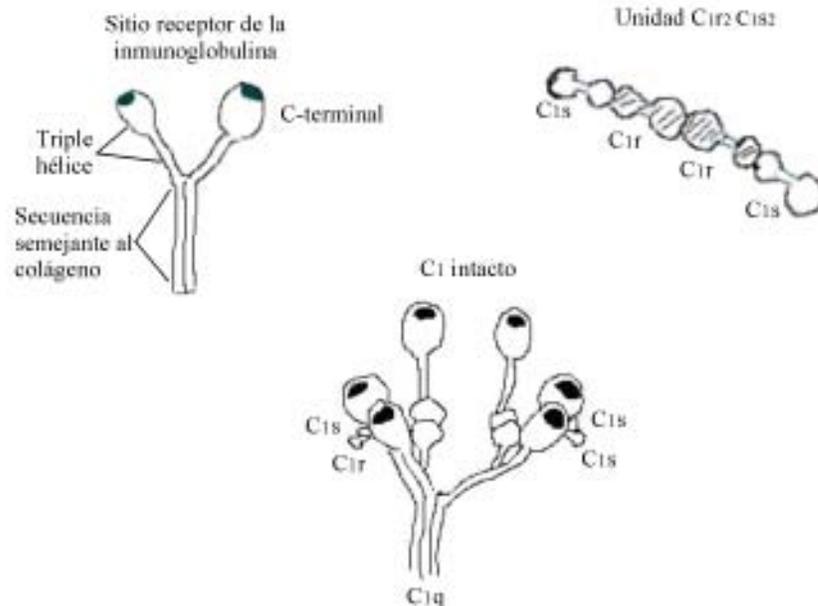


Fig. 2.23. Estructura del C_1 .

y dos de C_{1s} . Cada cadena es escindida en fragmentos grandes y pequeños. La función de la enzima activada C es romper C_{1s} , que entonces desarrolla actividad enzimática. C_{1s} rompe la proteína siguiente de la secuencia, el C_4 .

C_4 y C_2 . El C_4 es una molécula de tres cadenas, la mayor de ellas es la cadena α que es escindida por C_{1s} en un solo sitio, y libera un pequeño péptido, el C_{4a} . El segmento mayor de la cadena α y las cadenas β y γ de C_4 , se unen a la célula diana para continuar la cascada del complemento. Esta unión trae como consecuencia que se forme un enlace amino covalente o un enlace éster entre la célula y la cadena α del C_4 . En presencia del ion magnesio, el C_{4b} sobre una célula diana es capaz de interactuar y unirse con el siguiente componente de la serie, el C_2 .

Esta es una molécula de una sola cadena (PM: 95 000), que es rota en presencia de C_{1s} . El C_{2a} , fragmento mayor liberado después de esta ruptura, contiene el sitio enzimático y permanece en el complejo con C_{4b} para continuar las secuencias siguientes dentro de la activación del sistema.

El complejo C_{4b2a} , desarrolla una nueva capacidad de unión y ruptura al siguiente componente de la serie, el C_3 , y por esta razón se le denomina C_3 convertasa de la vía clásica, que se hace inestable y decae con la pérdida del péptido C_2 , como un fragmento enzimáticamente inactivo, desde su sitio de unión con C_{4b} .

Este C_{4b} unido a la diana puede aceptar otro C_2 y, en presencia de C_{1s} , regenera la capacidad de convertasa, lo que depende de los sistemas de control por los que están regulados estos pasos tempranos en la vía clásica.

C_3 . Es la proteína más abundante del sistema del complemento y se encuentra presente en concentraciones de 1,2 mg/mL en el plasma. Desempeña un papel central en la activación de ambas vías, clásica y alternativa.

El C_3 es una glicoproteína que tiene dos cadenas, α y β (PM: 120 000 y 75 000, respectivamente) unidas por puentes disulfuros. La molécula C_3 contiene un puente interno tioéster, semejante al encontrado en C_4 y α_2 -macroglobulina, sumido en una bolsa hidrofóbica que une a dos aminoácidos en la cadena α y la dobla para darle una configuración torcida. Con la ruptura del tioéster, la molécula sufre cambios conformacionales que alteran sus propiedades bioquímicas.

Es decir, que el C_3 puede tener dos formas moleculares: una forma nativa, que circula en el plasma con un

tioéster intacto, y otra de conformación alterada con el tioéster hidrolizado (C_3H_2O).

El C_3 es activado por la enzima C_3 convertasa de la vía clásica y se rompe generando el péptido C_{3a} (PM: 9 000) de la cadena α . El enlace tioéster interno se expone al ambiente y se rompe de inmediato. La vida media del tioéster reactivo es de 30 a 60 μ s y puede interactuar con un aceptor adecuado, que debe comprender grupos reactivos hidróxilos o amino en su superficie que forman un enlace covalente con dicho aceptor. De lo contrario, el enlace interactúa con el agua, se hidroliza y ya no puede formar el enlace covalente con la diana. Una partícula recubierta con C_{3b} se opsoniza y puede interactuar con células que porten receptores para C_{3b} . Con el fin de continuar la secuencia de la cascada del complemento, C_{3b} interactúa directamente con el C_{4b} de la célula diana y forma un complejo de unión covalente. El C_{3b} puede formar un dímero con la IgG, que puede estar presente en el sitio de activación y funciona como una opsonina muy potente.

C_5 . El complejo C_{4b2a3b} , denominado C_5 convertasa de la vía clásica y presente sobre la superficie diana, expresa actividad enzimática uniéndose y escindiendo a C_5 , en la formación de los fragmentos C_{5a} y C_{5b} . El de mayor tamaño, el C_{5b} , permanece asociado con el complejo C_{4b2a3b} , disponible para interactuar con los componentes siguientes y es el que inicia el segmento final de la cascada del complemento, que lleva al ataque de la membrana.

Hasta el momento, se han expuesto los hechos fisiológicos que se suceden en los primeros pasos de la cascada del complemento y que generan una serie de péptidos, con diferente especialidad del que le precedió; interactuando con la proteína siguiente en la cascada de activación, cada enzima reaccionará con varias moléculas del sustrato posterior hasta que decaiga su reactividad o esta sea inhibida por los sistemas de control presentes en la célula o el plasma. Por lo que, potencialmente, existe la posibilidad de amplificación biológica, con lo que un número limitado de complejo antígenoanticuerpo trae como consecuencia la activación de grandes números de moléculas del complemento.

VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

El C_3 es también el componente clave en la vía alternativa. Una vez que se ha presentado el cambio conformacional, el C_3 con el tioéster hidrolizado, en presencia del ion magnesio, puede interactuar con otra pro-

teína circulante, el factor B de la vía alternativa, lo que resulta en un C_3 alterado desde el punto de vista conformacional.

En presencia del factor D serinoproteasa, semejante a C_1 , se rompe el factor B unido a C_3H_2O . En estos aspectos existe similitud entre ambas vías: El C_3H_2O con alteración conformacional se asemeja al C_{4b} , el factor D se asemeja al C_1 en su función y el factor B actúa muy parecido a C_2 .

El factor B junto al C_3 alterado forman la C_3 convertasa de la vía alternativa, que puede unirse y activar a C_3 ; de modo similar, la C_3 convertasa de la vía clásica se une y activa a C_3 . Este C_3 se rompe en C_{3a} y C_{3b} . El C_{3b} se une al factor B y, en presencia del factor D, continúa la vía alternativa. De esta forma, la activación de esta vía es circular, o sea, diferente al procedimiento secuencial descrito para la vía clásica.

En resumen, el C_3 en la circulación se hidroliza de forma lenta y en su conformación alterada interactúa con los factores B y D para formar una enzima que rompe C_3 , la cual es capaz de captar C_3 nuevo, y forma C_3 y C_{3b} .

El C_{3b} puede unirse a aceptores adecuados sobre la diana y continuar por sí mismo la activación de la vía alternativa. Para que ello no ocurra de forma incontrolada y en circunstancias fisiológicas, actúan las proteínas reguladoras del sistema.

Por otro lado, el C_3 hidrolizado, que tiene la capacidad de interactuar con los componentes de esta vía, constituye un sistema de amplificación por retroalimentación. La convertasa de esta vía, C_{3bBb} , es inestable y decae con rapidez en condiciones normales, lo que reduce su eficacia. Este decaimiento es amortiguado por la unión de la properdina (otra proteína plasmática componente de esta vía) a la convertasa, con efecto estabilizador sobre ella y disminuyendo su velocidad de decaimiento, lo que permite continuar la cascada del complemento.

Por último, es necesario señalar el efecto del factor del veneno de cobra sobre la vía alternativa. Recientemente se ha concluido que esta sustancia de naturaleza proteica es un análogo del C_{3b} en este reptil; cuando se suma al plasma del ser humano, lo mismo que el C_{3b} de origen fisiológico, activa la vía alternativa, pero actúa sin el efecto inhibitorio de las proteínas plasmáticas que operan como estrictos mecanismos de control, por lo que puede inducir activación masiva del sistema del complemento.

COMPONENTES TARDÍOS C_{5-9}

COMPLEJO DE ATAQUE

A LA MEMBRANA

Los eventos tardíos en la activación del sistema de complemento suceden del modo siguiente: la convertasa de la vía alternativa o de la vía clásica se une a C_5 provocando su ruptura en dos fragmentos, de los cuales el C_{5a} es liberado para ejercer su acción biológica particular y el C_{5b} continúa la secuencia lítica, aunque no forma enlace covalente en la superficie de la célula diana. Este C_{5b} puede inactivarse con rapidez, a menos que se establezca por la unión del siguiente componente: el C_6 .

El complejo C_{5b6} puede unirse a C_7 . El complejo que se formó producto de la unión de esta proteína, el C, se hace cada vez más hidrofóbico y reaccionará con los lípidos de la membrana adyacente, entonces será capaz de insertarse en la bicapa lipídica de la membrana celular y, de esta manera, puede aceptar una molécula de C_8 .

El papel de C_{5b678} es unir al componente C_9 y entonces actuar como catalizador en la polimerización de este cuando ha aparecido la lesión de la membrana. Se estima que, por encima de 18 moléculas de C_9 , pueden estar involucradas en la formación de este complejo, que tiene la forma de un cilindro y al que se le ha denominado complejo de ataque a la membrana (CAM). Entonces este pudiera tener la composición siguiente: C_{5b1} , C_{61} , C_{71} , C_{81} , C_9 (n1-18).

Se ha comprobado que, con niveles bajos de Ca en relación con C_{5b678} (eje medio 1:1), no se observan lesiones típicas de daño en la membrana provocadas por el complemento, solo se aprecia una red de agregados de proteínas a ese nivel en la diana; sin embargo, en otras situaciones con niveles altos de C_9 en relación con C_{5b678} (por ejemplo, radio 6:1) se advirtieron pequeños poros bien separados en la superficie de la membrana celular, aunque puede que esto no sea requisito para la lisis celular, ya que complejos que portan números bajos de C_9 pueden causar daño celular y ocasionar pequeños canales hidrofóbicos en la membrana.

Además, existen otras proteínas con estructura y función similar al componente C_9 , las perforinas o proteínas formadoras de poros (PM: 71 Kd), presentes en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos, que son eficaces en la formación de las lesiones tubulares en la membrana causada por el CAM.

El CAM tiene una superficie externa hidrofóbica que se asocia con el lípido de la membrana de la bicapa y un centro hidrofóbico a través del cual pueden pasar pequeños iones y agua. El ambiente iónico del líquido extracelular se comunica entonces con la parte interna de la célula, de manera que una vez que se inserta el complejo en la membrana, la célula no puede mantener su equilibrio osmótico y químico. Debido al aumento de la presión oncótica interna, entra el agua en la célula, esta se hincha y explota.

Una lesión que penetre en la membrana del eritrocito es suficiente para destruirlo. Las células nucleadas con maquinaria metabólica más compleja pueden internar y destruir las lesiones del complemento que se forman en la superficie celular y, por lo tanto, le dan cierta protección. Sin embargo, el trastorno ocurrido en la bicapa lipídica puede estimular a las células a liberar y metabolizar el ácido araquidónico, y llevar a cabo un metabolismo oxidativo o a liberar gránulos de citoquinas, así como a sintetizar prostaglandinas. Estas respuestas pueden desempeñar un papel importante para amplificar la inflamación después de la activación del complemento.

REGULACIÓN DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

Las proteínas de control del complemento (CCP), conocidas también como reguladoras de la activación del complemento (RCA), comparten un dominio de aproximadamente 60 aminoácidos, denominado de repetición corta de complemento (SCR), que puede aparecer muchas veces en cada molécula, por lo que puede asignarse a superfamilias, sobre la base de su estrecha homología estructural y funcional, cuyo ejemplo más conocido lo constituye la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas, así como muchas proteínas que consisten en un mosaico de uniones derivadas de diferentes familias.

La clasificación de las proteínas de control en superfamilias proporciona un argumento útil para comprender su relación estructura-función.

Los miembros de esta familia son:

- Factor H: globulina plasmática que posee una configuración alargada.
- Proteína captadora de C_4 (C_{4bp}): estructura heptamérica del plasma.
- Factor acelerador de la degradación (DAF): proteína de membrana, unida por un glucofosfolípido.

- Proteína cofactor de la membrana (MCP): proteína transmembrana que actúa como cofactor para la escisión de C_{3b} .
- Receptores del complemento Cr_1 y Cr_4 que presentan dominio transmembrana: aunque con diferencias estructurales aparentes, estas proteínas comparten funciones análogas:

- Factor H, C_{4bp} , DAF, MCP y Cr_1 : inhiben la formación estable de las enzimas C_3 -convertasa, la C_{4b2a} y C_{3bBb} . Algunos comparten también funciones que se solapan, pero no idénticas.
- Inhiben la unión de C_2 a C_{4b} y de factor B a C_{3b} .
- Promueven la disociación de C_{2a} a partir de C_{4b} y de Bb sobre la base de C_{3b} .
- Actúan como cofactores del factor I, que es la enzima responsable del catabolismo de C_{3b} y C_{4b} .

El mismo dominio SCR se ha identificado también en la porción C_{2b} del C_2 y en la Ba del factor B. C_2 y FB están codificados por genes localizados en el complejo principal de histocompatibilidad (clase III). Este dominio SCR es el que media la unión de Fba C_{3b} y se conocen también otras moléculas que tienen este dominio, que no interactúan con el sistema de complemento; se incluyen el receptor para IL-2, la glucoproteína $I\beta_2$ y el factor XIII de la coagulación sanguínea.

REGULACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA CLÁSICA

La regulación de la vía clásica ocurre muy eficazmente por los mecanismos siguientes:

- El inhibidor de la serinproteínasa C_1 : C_1 -inhibidor que se une a C_{1r} y C_{1s} y los inactiva.
- El bloqueo de la formación de la enzima C_3 convertasa de la vía clásica: C_{4b2a} , por la presencia de proteínas plasmáticas que contabilizan C, el factor I y la proteína fijadora de C_4 , que promueve la disociación de C_{2a} a partir de C_{4b2a} .
- La inhibición de la unión de C_{2a} C_{4b} para el DAF o CR_1 .
- La disociación de C_{2a} a partir de C_{4b} por DAF o CR_1 , conocido como el proceso de aceleración de la degeneración.
- El catabolismo de C_{4b} por el factor I o actividad de cofactor, por medio de MCP o CR_1 .

Los dos primeros mecanismos operan en fase líquida y los tres últimos ocurren a expensas de las proteínas para el control sobre la superficie de las células autólogas.

REGULACIÓN DE LA VÍA ALTERNATIVA

La activación en fase líquida de la vía alternativa es un proceso ineficiente y está regulado por:

- Factor H, homólogo de la proteína fijadora de C_4 , que promueve la disociación de Bb a partir de C_{3i} y de C_{3b} y actúa como cofactor del factor I.

Sobre las membranas celulares:

- DAF y CR_1 aceleran la disociación de la enzima C_3 -convertasa: la $C_{3Bb} \rightarrow 0$, lo que promueve la liberación de C_{3b} .
- CR_1 y MCP actúan como cofactores para el desdoblamiento de C_{3b} por el factor I.

La regulación del destino del C_{3b} fijado a la superficie es el punto crucial que permite que se produzca la distinción específica entre lo propio y lo no propio, mediante el sistema de complemento. La discriminación se logra por el hecho de que las superficies celulares de un individuo llevan moléculas que limitan eficazmente el depósito de C_{3b} , en especial moléculas intrínsecas como DAF, CR_1 y MCP, que restringen la formación de enzimas C_3 -convertasa, mientras que las superficies no propias, por ejemplo las membranas celulares bacterianas, actúan como "sitios protegidos" para C_{3b} , dado que el factor B posee una mayor afinidad para el C_{3b} que para el factor H, lo que favorece la formación de C_3 convertasa estable, que a su vez provoca mayor depósito de C_{3b} en la vecindad inmediata.

Así es como la naturaleza de la superficie a la que se une el C_{3b} , determina los posibles destinos de C_{3b} fijado hacia:

- Amplificación: C_{3b} actúa como sitio de unión para el factor B(Bb), forma la convertasa y concentra la disposición de una mayor cantidad de C_{3b} sobre la misma superficie.
- Inhibición: el C_{3b} es catabolizado, por la acción del F_1 con el complejo de uno de los tres factores: FH (fase líquida), CR_1 y MCP (fijación a la superficie).

REGULACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DEL CAM

En fase líquida, existen algunas proteínas que inhiben el proceso de inserción en la membrana, por el lugar próximo a la superficie primaria sobre la que se enfoca la activación del complemento. Este proceso, conocido como lisis reactiva, debe ser controlado, pues de lo

contrario puede traer consecuencias lesivas sobre los tejidos del huésped. De ellos:

- La más abundante, la proteína S o vitronectina, que se halla presente normalmente en el plasma, forma el complejo SC_{5b67} que resulta incapaz de insertarse en las bicapas lipídicas. La proteína S es miembro de la familia de moléculas de adhesión como la fibronectina y la laminina.
- Si C_8 se une a C_{5b67} se constituye también un complejo incapaz de insertarse en las membranas, como ocurre al unirse con lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Las células en el huésped llevan también proteínas en la membrana que protegen contra la lisis por el CAM. Se han identificado, al menos, dos proteínas con esta función:

- CD_{59} , proteína de anclaje en la membrana, ampliamente distribuida, que inhibe la inserción y polimerización de C_9 en las membranas celulares portadoras de C_{5b-8} .
- El factor de restricción homólogo (HRF) tiene actividad y distribución similares a CD_{59} , pero es menos eficaz. Esta proteína (PM: 65 kD) se une a la membrana por un enlace glucosfolipídico.

RECEPTORES DEL COMPLEMENTO

Muchos fragmentos de dos complementos producidos durante la activación se unen a receptores sobre la superficie de las células inmunitarias; de esta forma, median la actividad del complemento, como la opsonización y la activación celular.

Receptor C_3 . Existen tres productos de C_3 que se unen a las membranas de las células diana: C_{3b} , iC_{3b} y C_{3dg} . Además, se conocen cuatro receptores diferentes para estos fragmentos, llamados receptores del complemento tipos 1 a 4: CR_1 , CR_2 , CR_3 y CR_4 (Tabla 2.13).

CR_1 (CD_{35}). Es el receptor de adherencia inmune o receptor de C_{3b}/C_{4b} , CD_{35} y se le conoce, al menos, cuatro acciones fisiológicas:

- Es un receptor opsónico sobre neutrófilos, monocitos y macrófagos con mediación de la endocitosis y fagocitosis por parte de las células estimuladas.
- Es un cofactor del factor para la escisión de C_{3b} en iC_{3b} y para la subsiguiente ruptura de iC_{3b} en C_{3c} y C_{3dg} , por lo tanto, protege las células propias del ataque del complemento.

Tabla 2.13. Receptores del complemento para los fragmentos de C_3

Nombre	Ligando	Distribución celular	Función
CR ₁	$C_{4b}/C_{3b}iC_{3b}$	Eritrocitos, fagocitos, linfocitos B, algunos pedacitos glomerulares, eosinófilos, células de Langerhans	Ayudan a la ingestión de células en diana por fagocitos, actúan como cofactor en el metabolismo de C_{3b} y permiten al factor I la ruptura de C_{3b} en C_{3dg}
CR ₂	C_{3d}/C_{3dg} , virus de Epstein, Barr	Linfocitos B, algunas células T, células epiteliales, células dendríticas foliculares (VEB), interferón α .	Inmunorregulador sobre células B, sitio de unión del VEB a linfocitos y células epiteliales
CR ₃	iC_{3b} cimosán, algunas bacterias	Monocitos, macrófagos, neutrófilos	Ayuda en la ingestión, participa en la adherencia de células a superficies y actúa como cofactor para la posterior degradación de C_{3bi}
CR ₄	iC_{3b} , C_{3dg}	Neutrófilos, monocitos, macrófagos hísticos	Se piensa que participe en la unión y metabolismo de dianas recubiertas por C_3

- Sirve como receptor para mediar la fijación y el transporte de los inmunocomplejos opsonizados o de las bacterias hacia las células del sistema fagocítico mononuclear sobre la superficie de eritrocitos y plaquetas.
- Media la activación linfocitaria, junto con CR₂, en los linfocitos B.

CR₂ (CD_{2+}). Se encuentra presente en los linfocitos B, células dendríticas foliculares y ciertas células epiteliales; sus ligandos son iC_{3b} , C_{3dg} , EBV e IIN α .

In vitro, cuando CR₂ se une a los linfocitos B, se activa, por lo tanto, parece ser que la principal actividad de CR₂ sobre las células B sea en forma de receptor accesorio para C_{3b} , que actúa para estimular la respuesta de anticuerpos.

La principal actividad fisiológica de CR₂ se debe a su papel como receptor para EBV. El virus penetra en la célula por la unión directa con CR₂, sin intervención del complemento.

CR₃ ($CD_{18/11b}$). Se halla en las células de estirpe mieloide y es un importante receptor y molécula de adhesión perteneciente a la integrina leucocitaria, junto a LFA-1 y CR₄. Media la fagocitosis de partículas opsonizadas con iC_{3b} , es también una lectina y se une a ciertos carbohidratos, levaduras y otros microorganismos, tales como *Staphylococcus epidermidis* e *Histoplasma capsulatum*.

CR₄ ($CD_{18/11c}$). Está distribuido encima de las células de estirpe mieloide y linfoide, y se expresa intensamente sobre los macrófagos hísticos, donde puede actuar como un receptor importante para las partículas opsonizadas con iC_{3b} ; a este último se une de modo calciodependiente.

Además de estos existen otros receptores estudiados, que son:

- Receptores para C_{5a} : existen en número de 50 000 a 112 000 sobre los neutrófilos, y su tamaño es de 40 KDa. El C_{5a} , como anafilotoxina, puede activar la desgranulación de las células cebadas. Estos receptores pertenecen a la superfamilia de la rodopsina y cuando unen su ligando, el C_{5a} es interiorizado y degradado a fragmentos inactivos, lo que regula y limita la actividad de este.
- Molécula de 70 KDa: se une a la porción de colágeno presente en la estructura del C_{1q} y se halla localizado sobre los leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y las células B, así como en plaquetas y células endoteliales. Es probable que aumente la captación de inmunocomplejos opsonizados con C_{1q} .
- Receptor para el factor H: se encuentra sobre los linfocitos B, monocitos y neutrófilos y su función consiste en intensificar la captación de los complejos inmunes.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DEL COMPLEMENTO

- Sobre la inflamación y generación de anafilotoxinas: C_{3a} y C_{5a} estimulan la quimiotaxis y la activación de los leucocitos, atrayendo neutrófilos y mediando la desgranulación de basófilos y mastocitos, lo que trae consigo fenómenos como la concentración del músculo liso vascular, mediada por histamina y leucotrienos; aumento de la permeabilidad vascular y emigración de los neutrófilos y macrocitos fuera de los vasos sanguíneos.

C₃ y C₄, fijados, actúan como opsoninas, lo que favorece la fagocitosis.

Además de inducir la fagocitosis, el ligamiento de los receptores del complemento en neutrófilos, monocitos y macrófagos, estimula la exocitosis de los gránulos que contienen potentes enzimas proteolíticas, así como la producción de radicales libres a partir del estallido respiratorio.

El complemento también interactúa con otros sistemas biológicos como el de la coagulación, generación de kinina y fibrinólisis. El inhibidor de C₁ inhibe al C_{1r} y C₅ y al factor VII de la coagulación, a la calicreína del sistema de la kinina y a la plasmina de la cascada fibrinolítica. Además de la activación del complemento, otros sistemas enzimáticos que provocan ruptura de C₃, C₄ y C₅ pueden generar anafilotoxinas. Dentro de estas enzimas se encuentran la plasmina, las enzimas lisosomales hísticas y leucocitarias, así como las proteasas bacterianas.

En cuanto a sus efectos, las anafilotoxinas ejercen potentes acciones en los vasos sanguíneos, la contracción del músculo liso y el aumento de la permeabilidad vascular, y pueden bloquearse mediante antihistamínicos, ya que probablemente son mediados por la histamina, que de manera indirecta se libera de las células cebadas.

De ellas, el C_{5a} es el más potente y, además, el más energético en estimular la quimiotaxis de los neutrófilos, la adherencia en el endotelio vascular, la generación del estallido respiratorio y la desgranulación de basófilos y mastocitos. También C_{5a} estimula los neutrófilos enviando moléculas de adhesión, como sucede con CR₃. La unión de C_{5a} al receptor presente en los neutrófilos, hace que se metabolice el ácido araquidónico de la membrana hasta prostaglandinas y leucotrienos, incluido LTB₄, el cual actúa como potente agente quimiotáctico para neutrófilos y monocitos; a su vez se libera IL-1.

El papel del complemento en las reacciones inflamatorias e inmunitarias se puede resumir en los aspectos siguientes:

- Aumento de la permeabilidad vascular.
- Contracción del músculo liso.
- Desgranulación de los mastocitos.
- Opsonización de microorganismos e inmunocomplejos, con lo que inducen la fagocitosis.
- Activación y quimiotaxis de neutrófilos.
- Lisis de bacterias.
- Lisis de células extrañas.

– Sobre la inducción de la respuesta inmune: el complemento desempeña un papel importante, pero no indispensable en la inducción eficaz de las respuestas de anticuerpos. Los datos que citaremos confirman el planteamiento anterior.

El complemento actúa favoreciendo la localización del antígeno hacia las células presentadoras y hacia las células B. En el caso de los inmunocomplejos, su localización en los centros germinales de los ganglios linfáticos, esencial para que se formen las células B de memoria, es un proceso dependiente del complemento. Se ha reportado que los pacientes con déficit hereditario de C₃ tienen solo un ligero trastorno en la producción de anticuerpos. En cambio, el déficit de C₂, C₃ o C₄ en animales de experimentación da lugar a una profunda alteración de las respuestas primarias y secundarias de anticuerpos frente a las dosis inmunizantes bajas de antígeno dependiente de células T.

– Sobre la dinámica de la formación-eliminación de los complejos antígenoanticuerpo: la vía clásica del complemento inhibe la formación de inmunocomplejos precipitantes en el plasma. De la misma forma, la activación de la vía alternativa puede solubilizar los inmunocomplejos que ya se hayan precipitado, incluidos los hísticos. Ello se logra mediante la incorporación covalente de C₃ al entramado de dichos complejos. La fijación de C₃ puede destruir el entramado al reducir la capacidad del anticuerpo para unirse con los epitopos existentes sobre el antígeno, con lo cual se limitan las posibilidades de que se formen grandes enrejados de complejos inmunes.

La activación del complemento por los inmunocomplejos es un hecho beneficioso. Los que portan C₃ se eliminan eficazmente de los tejidos y de la circulación mediante los componentes del sistema monocito-macrófago, aunque en ocasiones se producen inmunocomplejos en mayor grado, y la consecuente activación del sistema puede ser perjudicial, como lo es en el caso de los efectos inflamatorios de los inmunocomplejos en algunas enfermedades autoinmunes, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (LES), las que están mediadas, en gran parte, por el sistema de complejos.

– Participación en la defensa ante las infecciones: diversos gérmenes pueden activar el complemento por dos vías. La patogenicidad de muchas cepas bacterianas depende de su capacidad para resistir la destrucción por el complemento. Algunos de los mecanismos mediadores de dicha resistencia implican fragmentos de proteínas y moléculas de superficie.

El C_{3b} y CAM se sitúan en lugares específicos sobre la superficie bacteriana, donde no pueden producir opsonización ni lisis, ya que si sucede lo contrario el anticuerpo dirige la activación del complemento hacia aquellos lugares en la superficie bacteriana donde pueden ocurrir la opsonización y la lisis, lo que incrementa su activación bacteriana.

Las moléculas de superficie que resisten la activación de la vía alterativa y, por lo tanto, la amplificación del depósito de C_3 , pueden mediar también la resistencia. Las bacterias oponen mecanismos a las lesiones de su pared, producidas por el complemento, por ejemplo: su complejidad estructural, la eficaz reparación del daño y la rápida división celular.

Hay casos particulares, como el de las cepas bacterianas gram positivas patógenas, que poseen una cápsula rica en ácido siálico, donde el C_{3b} se une al factor H, en vez de hacerlo con el factor B, lo que conduce al catabolismo del C_{3b} .

La defensa del huésped frente a bacterias que tienen la capacidad para sobrevivir en el medio intracelular, depende de su lisis por complemento, actuando como opsonina y por bacteriolisina; esto queda demostrado en los estados de déficit hereditario de sus componentes, que citamos a continuación:

- El déficit de los componentes de la vía clásica y del C_3 , ya sea la familia de los receptores de la superficie celular que comprende C_3 y LFA-1, produce un espectro similar de infecciones por bacterias piógenas.

El hecho de que el déficit de la opsonina o el receptor tengan consecuencias análogas demuestra que el complemento representa un papel fundamental en la destrucción de estas bacterias mediante la fagocitosis y la lisis intracelular.

- El déficit de CAM se asocia con infecciones recidivantes por *Neisseria meningitidis* o *gonorrhoeae*.

En cuanto a la defensa antiviral proporcionada por el complemento, podemos afirmar que el papel decisivo lo desempeñan las células T, y el complemento tiene menos importancia, aunque se puede señalar que existen conexiones entre algunos virus y el sistema del complemento. Tal es el caso del virus de Epstein-Barr, que usa el C_2 para penetrar en las células.

Algunos virus pueden conseguir dicho acceso indirectamente, por fijación en ellos de anticuerpos y C_3 . Por ejemplo, tenemos la captación aumentada de flavovirus (incluidos el virus del dengue) mediante los

anticuerpos y los receptores FC de los macrófagos, así como la captación del virus *West Nile* (perteneciente también a la familia de los flavovirus) mediada por el C_3 . Este último se ha observado en animales de experimentación, particularmente en algunos ratones.

La proteína A del estafilococo puede tener actividad de receptor Fc. Este hecho está reportado desde hace tiempo en la literatura, pero también existen otros microorganismos que exhiben moléculas con actividad de receptor Fc. En muchos virus *herpes simplex* se ha encontrado una molécula con actividad de receptor para el complemento, lo que trae consigo la protección de los microorganismos frente a la unión del anticuerpo y de las proteínas del complemento a sus superficies, por ejemplo, bloqueando el reconocimiento de la Ig del C_3 por los receptores opsónicos presentes en las células fagocíticas del huésped.

PAPEL DEL COMPLEMENTO EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

Existen situaciones en las cuales la activación del complemento *in vivo* provoca daño y no beneficio. El estado de *shock* que puede sobrevenir tras la bacteriemia por microorganismos gram negativos puede estar mediado por el sistema de complemento activado, en grado extremo por la liberación de gran cantidad de endotoxinas. El C_{3a} y C_{5a} resultantes en concentraciones aumentadas, provocan la activación y desgranulación de los basófilos y mastocitos.

Estas anafilotoxinas pueden estimular la agregación intravascular de los neutrófilos, lo que conduce a la coagulación y al depósito de émbolos en los vasos pequeños del tejido pulmonar. A este nivel, los productos de los neutrófilos, tales como enzimas (elastasa) y radicales libres, pueden provocar una situación de pulmón de *shock*, que se caracteriza por edema pulmonar intersticial a causa de la lesión de los pequeños vasos sanguíneos, así como por la exudación de neutrófilos hacia los alvéolos e hipoxemia arterial.

La circulación sanguínea extracorpórea, por ejemplo, a través de aparatos de *bypass* corazón-pulmón o de membranas dialíticas de cuprofano, pueden provocar, de modo similar, activación del complemento, acompañada de leucopenia transitoria como consecuencia de la agregación de los neutrófilos en los pulmones.

Las lesiones hísticas consecutivas al infarto isquémico pueden causar también la activación del complemento. Tras la lesión isquémica es posible ver abundantes depósitos hísticos del CAM.

En modelos experimentales de infarto miocárdico se ha observado el posible papel fisiopatológico que puede desempeñar la activación del complemento. Después de la isquemia hística, la depleción del complemento redujo el grado de lesión. Recientemente se ha reportado que la perfusión del CR₁ soluble ejerce un efecto similar.

La activación del complemento es también una causa importante de lesión hística en las enfermedades mediadas por inmunocomplejos. Estos pueden formarse en los tejidos, por ejemplo, en los glomérulos de los pacientes que presentan autoanticuerpos frente a la membrana basal del glomérulo, en el síndrome de *Goodpasture*, o en las placas motrices de los pacientes con autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina, en la *miastenia gravis*.

Además, los inmunocomplejos pueden quedar atrapados en las paredes vasculares después de haber sido transportados por la circulación. Esto ocurre, por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico y en la endocarditis bacteriana, en la que una válvula cardíaca infectada constituye la fuente de inmunocomplejos que se depositan en el riñón y otros lechos vasculares. En estas enfermedades, el complemento sirve de mediador de la inflamación, por medio de dos mecanismos principales:

- Por leucocitos activados que se ven atraídos hacia los lugares donde se depositan los inmunocomplejos por la acción de anafilotoxinas producidas localmente y que se unen al C₃ y C₄, que se encuentran fijados en los inmunocomplejos.
- Por el CAM, que provoca la lisis celular y estimula la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico movilizado, procedente de las membranas celulares alteradas y por la acción de fosfolipasa A₂.

En el caso de la presencia de autoanticuerpos contra la membrana basal del glomérulo se produce inflamación que puede inhibirse por deflexión del complemento o de los neutrófilos. En la nefritis membranosa, no se afecta la membrana por la depleción de neutrófilos, pero queda casi totalmente definida por el déficit de C₅.

En esta enfermedad se supone que la membrana basal actúa a modo de barrera física frente a la oxidación neutrófila, y la abundante proteinuria se debe al depósito del CAM.

BIBLIOGRAFÍA

- Arland GJ, Colomb MG, Gagnan JA. A functional model of the human C1 complex. *Inmunol Today* 1987;8:106-111.
- Bock SC, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, with DNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry* 1986;25:4292.
- Bonventre JV. Complement and renal ischemia reperfusion. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):430-436.
- Campbell RD. Structure, organization and regulation of the complement genes. *Ann Rev Immunol* 1998;6:161-195.
- Clark DJ. Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;141(4):684-690.
- Cooper NR. The classical complement pathway: activation and regulation of the first complement component. *Advances in Immunology*. Academic Press, 1985; p.151.
- Fearon DT, Austen KF. The alternative pathway of complement. A system for host resistance to microbial infection. *Medical Intelligence* 1980;303(5):259-263.
- _____. Cellular receptors for fragments of the third component. *Inmunol Today* 1985;5:105-110.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Int Med* 1976;84:580-587.
- Frank MM. Complement deficiencies. *Pediatr. Clin North Amer* 2000;47(6):1339-1354.
- Hourcade A, Holers VM, Atkinson JP. The regulators of complement activation (RCA) gene cluster. *Adv Immunol* 1989;45:381-416.
- Hugles RD, Nicolaw N, Langley PG, Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Plasma cytokine levels and coagulation and complement activation during use of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Artif Organs* 1998;22(19):854-858.
- Kotwal GJ, Miller CG, Justus DE. The inflammation modulatory protein (IMP) of cowpox virus drastically diminishes the tissue damage by down-regulating cellular infiltration resulting from complement activation. *Mol Cell Biochem* 1998;185(1-2):39-46.
- Liszewski MK, Leung MK, Atkinson JP. Membrane cofactor protein: importance of N- and O-glycosylation for complement regulatory function. *J Immunol* 1998;161(7):3711-3718.
- Mayer MM. Membrane damage by complement. *Crit Rev Immunol* 1981;2:133-149.
- Meri S, Jarva H. Complement regulation. *Vox Sang* 1998;74(supl2):291-302.
- Mollnes TE, Hogasen K, De Carolis C, Vaquero E, Nieben EW, Fontana L, Perrone L. High dose intravenous immunoglobulins treatment activates complement in vivo. *Scand J Immunol* 1998;48(3):312-317.
- Mollnes TE, Lachmann PJ. Regulation of complement. *Scand J Immunol* 1988;27:127-142.
- Muller-Eberhard HJ, Schreiber RD. Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement. *Adv Immunol* 1980;29:1-53.
- Muller-Eberhard HJ. The membrane attack complex of complement. *Ann Rev Immunol* 1984;2:503-528.
- Park P. Inhibiting the complement system does not reduce injury in renal ischemia reperfusion. *J Amer Soc Nephrol* 2001;12(7):1383-1390.
- Reid KBM, Day AJ. Structure function relationship of the complement component. *Inmunol Today* 1989;10:177-180.
- Reid KBM, Porter RR. The proteolytic activation systems of complement. *Ann Rev Biochem* 1981;50:433-464.

- Reid KBM. Complement system proteins wich interser with C3 or C4b. *Inmunol Today* 1986;7:230-246.
- Roitt IM, Brostoff J, Male DK. El complemento. En *Inmunología*. España: Ediciones Científicas y Técnicas, 1994; p. 121.
- Schapiro M. Biochemistry and pathophysiology of human C1-inhibitor: current issue. *Complement* 1986;2:111-135.
- Schifferli JA, Peters DK. The role of complement and its receptors in the elimination of immune complexes. *New Eng J Med* 1986;315:488-497.
- Stitis DP, Abba JI. Complemento y cinina. En *Inmunología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 1993; p. 177-186.
- Suankratay C, Mold C, Zhang Y, Potemps LA, Lint TF, Grwarz. Complement regulation in innate immunity and the acute-phase response: inhibition of mannan-binding lectin initiated complement cytolysis by C-reactive protein (CRP). *Clin Exp Immunol* 1998;113(3):353-359.
- Vecekiarelli A, Retini C, Casadevall A, Minori C, Pitrella D, Kozel TR. Involvement of C3a and C5a in IL-8 secretion by human polymorphonuclear cells in response to capsular material of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immunol* 1998;66(9):4324-4330.
- Zalman LS. Deficiency of the homologous restriction factor in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med* 1987;165:572-587.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

V. J. HERNÁNDEZ MORENO

La adhesión celular determina la organización de las células animales en órganos y tejidos; está presente en los procesos de migración celular, diferenciación y localización durante el desarrollo embrionario, además, en la formación de trombos (agregación plaquetaria), en las respuestas inflamatorias y la activación celular del sistema inmunológico.

Se conocen dos tipos de adhesión:

- La que ocurre entre las moléculas de superficie celular (célula-célula) (Fig.2.24).
- La que ocurre entre las células y los componentes de la matriz extracelular.

FAMILIAS DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

En los últimos años se han descrito cuatro familias de moléculas de superficie celular, que regulan los procesos de interacciones celulares durante la respuesta inmune.

La superfamilia de las inmunoglobulinas, las selectinas, las integrinas y un grupo de otras moléculas, que no se integra a dichas familias, pero funciona como moléculas de adhesión. Estos receptores de superficie celular pueden transducir señales y desencadenar eventos celulares que provocan alteración en el fenotipo, expresión genética y estados de activación de la célula; al mismo tiempo, señales citoplasmáticas pueden regular la actividad funcional y la expresión en la superficie celular de estos receptores, por lo tanto las moléculas de adhesión median un diálogo transfiriendo información en ambas direcciones a través de la membrana.

SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Todas las moléculas de esta familia comparten parcialmente secuencias homólogas de aminoácidos y estructuras terciarias en la molécula, que en un inicio se han identificado en las moléculas de las inmunoglobulinas; son miembros de la familia las moléculas que comparten hasta el 15 % o más de homología, esta secuencia homóloga conservada se organiza en dominios. En la estructura terciaria, estos dominios de 55 a 75 residuos de aminoácidos (aproximadamente 90 Kd) están delimitados por puentes disulfuro entre aminoácidos cisteínas conservados y pueden ser clasificados como constantes (C) o variables (V).

El criterio que se tiene en cuenta para incluir una proteína en esta familia es la presencia de uno o más dominios (llamados unidades de homología inmunoglobulínicas) que contienen de 70 a 110 residuos de aminoácidos homólogos a las regiones constantes o variables de las inmunoglobulinas y, además, los aminoácidos conservados que le permiten adoptar una conformación globular en la estructura terciaria, como los dominios globulares de los anticuerpos.

Los miembros de esta superfamilia se encuentran representados en los genes de cromosomas diferentes y algunos forman complejos funcionales como los genes que codifican a las proteínas del complejo CD3 $\gamma\delta\epsilon$ en el cromosoma 11, y los genes que codifican a las proteínas del receptor de células T (TCR) $\alpha\beta$ en el cromosoma 14 y 7 respectivamente.

La mayoría de los miembros de esta familia son proteínas integrales de membrana con sus dominios inmunoglobulínicos en las porciones extracito-

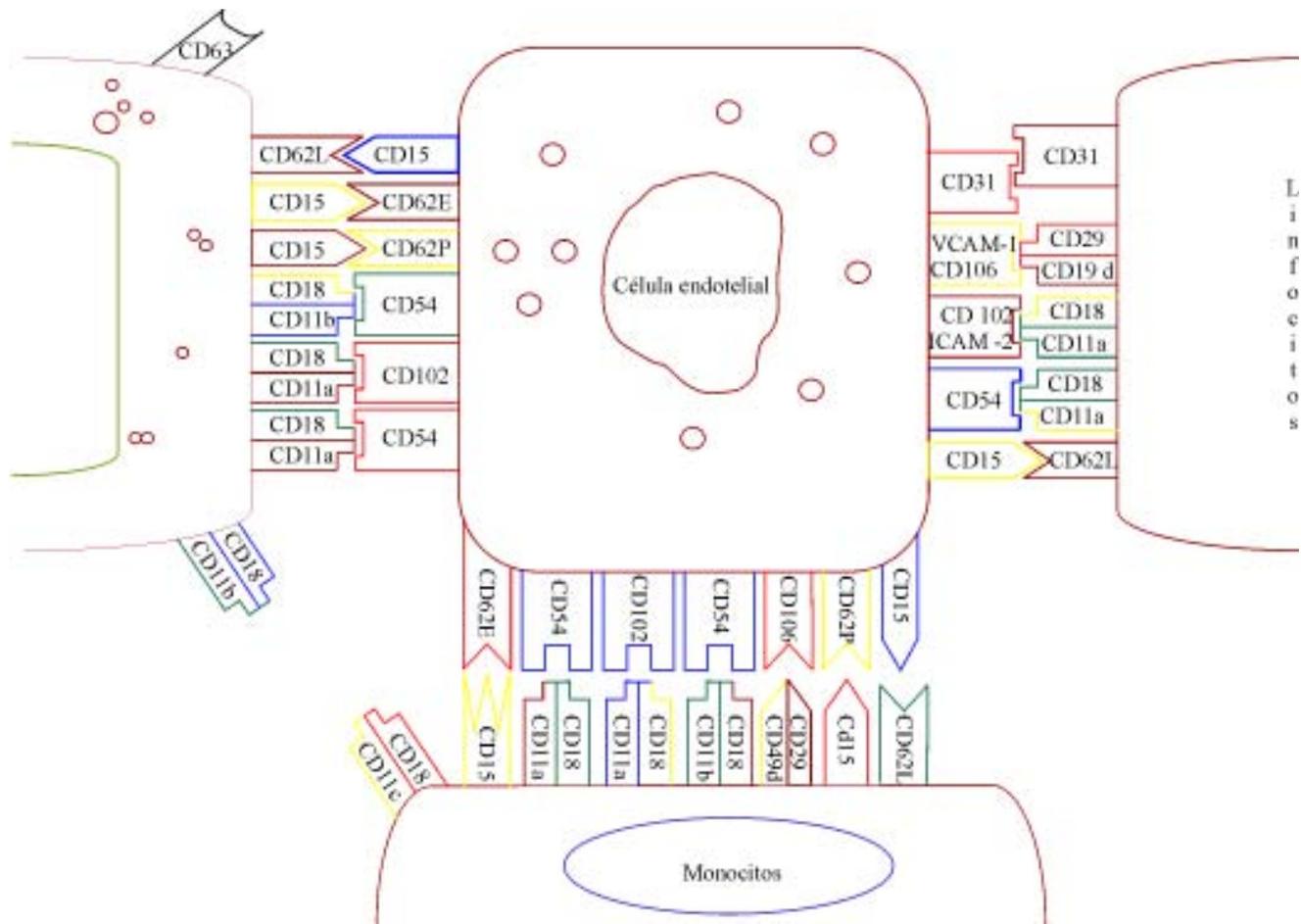


Fig. 2.24. Intercambio de la célula endotelial con diferentes grupos celulares.

plasmáticas, cuentan con una porción hidrofóbica transmembrana y colas intracitoplasmáticas que divergen en su funcionamiento, además, pueden actuar o no como transductores de señales al núcleo de la célula, ya que poseen aminoácidos conservados por la actividad de las enzimas tirosinoquinasas como serina y treonina.

Otra característica de las proteínas de esta familia es su interacción entre sí, la cual es esencial para el funcionamiento de las células, por ejemplo en el procesamiento y presentación de los antígenos al sistema inmune (Tabla 2.14).

FAMILIA DE LAS INTEGRINAS

Esta familia de moléculas está codificada por un grupo de genes que tienen cierta homología, lo que indica un gen ancestral común como en la familia de las inmunoglobulinas.

La familia de las integrinas consiste en un grupo de cerca de 30 proteínas con homología estructural, que

promueven las interacciones célula-célula y células con la matriz extracelular.

Todas las integrinas son heterodímeros compuestos por dos cadenas unidas de manera no covalente, α y β . La α de 120 y 200 kD y la β de 90 a 110 kD. La posición aminoterminal constituye un dominio globular que funciona uniendo ligandos específicos e interactuando entre sí con las demás cadenas. Este dominio contiene subdominios catiónicos de uniones divalentes esenciales para su función como receptor; esta porción extracelular interactúa con varios ligandos, incluyendo la matriz extracelular (glicoproteínas), componentes del complemento y proteínas en la superficie de otras células.

Algunas integrinas se unen a secuencias (arg-Gly-Asp) en las moléculas de fibronectina y vitronectina, otras se unen a secuencias (Asp-Gly-Glu-Ala) en colágeno tipo I y a secuencias (Glu-Ile-Asp-Val) en la fibronectina.

Los dominios citoplasmáticos interactúan con componentes del citoesqueleto, vinculina, actina y tropomiosina, lo cual les permite coordinar la movilidad (migración) y otras funciones como la fagocitosis.

Tabla 2.14. Moléculas de la superfamilia inmunoglobulínica

Nombre	Expresión	Ligando	Función
CD2 LFA-2 CD4	Linfocito T y "asesinas naturales" T cooperadoras y monocitos	LFA-3 CD48 MHC-II MHC-II	Interacción T-célula presentadora de antígenos Correceptor de linfocitos T para la restricción
CD8	T citotóxico, supresor y "asesinas naturales"	MHC-I	Correceptor de linfocitos T para la restricción MHC-I
CD22	Linfocitos B	Sialoglicoproteínas CD45	Interacción no específica previa a la activación de linfocitos B. Adhesión a monocitos, eritrocitos y linfocitos T
GP105	Células epiteliales, plaquetas activadas, neutófilos y monocitos	Calmodulina	Unión a calmodulina y adhesión homofílica
CD54 ICAM-1	Expresión basal en células endoteliales, monocitos. Inducible en B,T, célula epitelial y dendríticas	CD43 LFA-1	Adhesión de leucocitos a endotelio activado. Interacción entre linfocitos T con células presentadoras de antígenos, o dianas y con linfocitos B
CD102 ICAM-2 CD50 ICAM-3 CD58 LFA-3	Células endoteliales, linfocitos T, células dendríticas Timocitos, linfocitos T y B, monocitos y granulocitos Leucocitos ,eritrocitos, células endoteliales y epiteliales, y fibroblastos	LFA-1 LFA-1 CD-2	Circulación de linfocitos Señal para incrementar la adhesión Interacción linfocitos T-células presentadoras de antígeno y células diana
CD56 NCAM	"Asesinas naturales", células nerviosas y T activadas	Heparina, Heparán sulfato	Interacción de células del sistema inmune y células nerviosas
CD31 PCAM	Plaquetas, células endoteliales, monocitos y granulocitos	PCAM-1	Reclutamiento de linfocitos T y transmigration a través de endotelio
CD106 VCAM-1	Endotelio activado, macrófagos y células dendríticas	$\alpha 4\beta 7$ integrina	Adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos al endotelio activado. Interacción con células dendríticas durante la función inmune
MadCam-1	Venas de epitelio alto	L-selectina $\alpha 4\beta 7$ Integrina.	Asentamiento de linfocitos
CD28 CTLA-4 CD80 B7-1 CD86 B7-2 CD48	T y células plasmáticas Linfocito activado Linfocito B Monocitos y linfocitos B activados Linfocitos, eosinófilos y monocitos	B7 B7 CD28-CTLA-4 CD28 CTLA-4 CD2	Interacción T-B Interacción T-B Interacción T-B Interacción T-B Interacción T-B

Inicialmente se describieron tres subfamilias, atendiendo a las cadenas β del heterodímero, pero ya se han descrito otras cinco proteínas. Las cadenas α pueden aparecer unidas a más de una cadena β (Fig.2.25).

Las $\beta 1$ integrinas agrupan moléculas para la activación tardía del linfocito T, de dos a cuatro semanas después de la activación repetida *in vitro*; otras integrinas son expresadas constitutivamente sobre linfocitos T o

inducidas con rapidez sobre otras células (linfocitos y otras células no sanguíneas). Median la adherencia a la matriz extracelular o al endotelio vascular, incluyen al menos seis moléculas.

La subfamilia $\beta 2$ se conoce como antígenos de función leucocitaria (LFA); esta participa en los procesos de lisis de células blanco por los linfocitos T con capacidad lítica ("células asesinas" y T citotóxicos),

también media la adhesión al endotelio vascular de las células accesorias y leucocitos, así como su extravasación al tejido intersticial, y desempeña un papel central en la repuesta inflamatoria e inmune.

El déficit de LFA-1, Mac-1 y P150-95 se conoce como deficiencia de leucoadhesión, la cual es autosómica recesiva, y se caracteriza por infecciones bacterianas y micóticas, disminución de la actividad del leucocito polimorfonuclear neutrófilo (PMN) y profundos defectos de adhesión de los linfocitos.

La subfamilia $\beta 3$ o familia de las citoadhesinas incluye a las glicoproteínas GP IIb-IIIa en las plaquetas y al receptor para la vitronectina que se expresa en células endoteliales y plaquetas.

Los miembros de las familias $\beta 2$ y $\beta 3$ participan en interacciones heterófilas con la membrana extracelular, como fibronectina, colágeno, laminina, por lo que intervienen en la embriogénesis, el crecimiento, la reparación hística y la homeostasia.

De manera general, las integrinas tienen la habilidad de modular la activación fisiológica de las células

en las células en las cuales se expresan, funcionan como coestimuladores, aumentan la afinidad de la interacción específica, además, constituyen la tercera señal de la interacción específica célula-célula (Tabla 2.15).

FAMILIA DE LAS SELECTINAS

Son llamadas moléculas de adhesión del tipo lectinas [LCAM (s)]. Constituyen una familia de tres moléculas independientes, una de ellas se expresa en los linfocitos y las otras dos en células endoteliales, pero las tres participan en el anclaje entre leucocitos y células endoteliales, y poseen dominios del tipo lectinas que interactúan con carbohidratos.

El término selectina se ha usado para enfatizar el papel de otros receptores en el proceso de asentamiento linfocitario en el endotelio vascular. La especificidad de estos receptores determina la selectividad de ciertas subpoblaciones linfocitarias al asentarse en un determinado órgano durante la migración a través de la sangre y los órganos linfoides (Fig. 2.25).

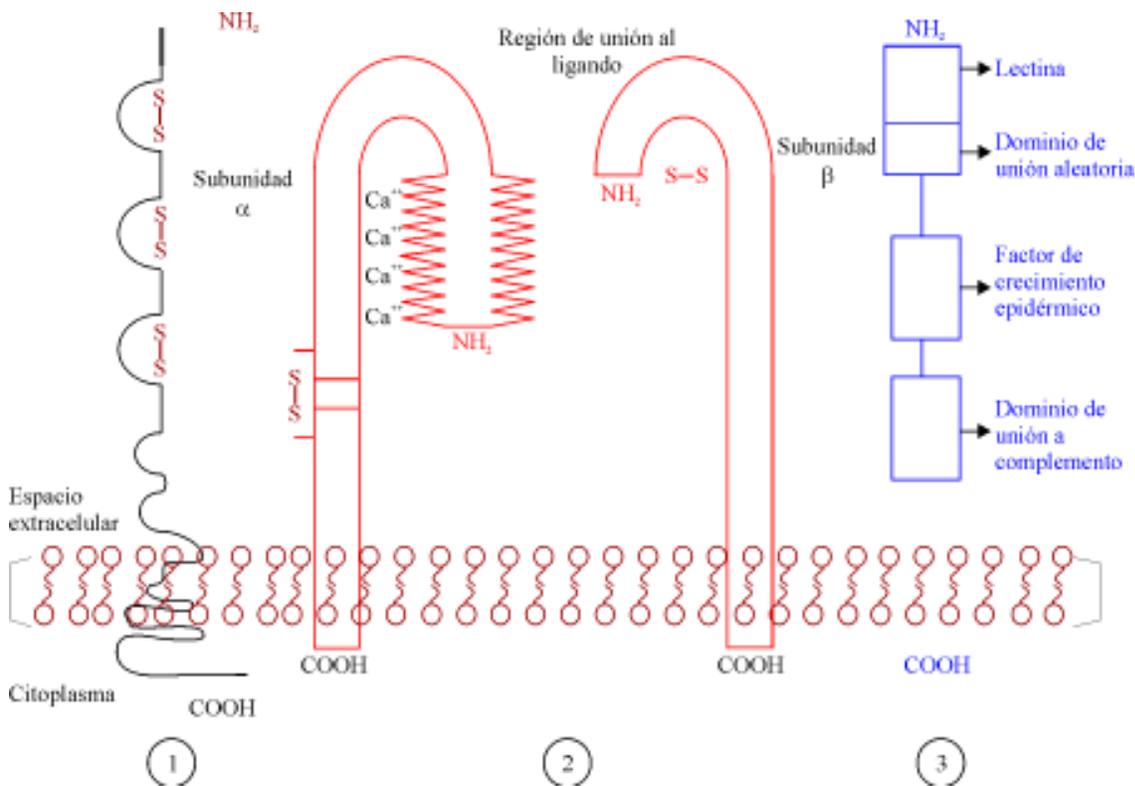


Fig. 2.25. Estructura general de las moléculas de adhesión. A) Familia del supergen de las inmunoglobulinas. B) Familia de las integrinas. C) Familia de las selectinas.

Tabla 2.15. Integrinas

Nombre	Expresión	Ligando	Función
$\beta 1\alpha 1$ CD49a-29	Linfocitos T activados, músculo liso y melanoma	Colágeno y laminina	Unión a colágeno y laminina
$\beta 1\alpha 2$ CD 49b-29	Linfocitos B, T, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales, melanomas	Colágeno y laminina	Adhesión de plaquetas y monocitos al colágeno, receptor de echovirus 1
$\beta 1\alpha 3$ CD49c-29	Linfocitos B y glomérulo renal	Laminina, colágeno, fibronectina	Receptor de adhesión a la matriz extracelular e interacción célula-célula
$\beta 1\alpha 4$ CD49d-29	Linfocitos, monocitos, eosinófilos, «asesinas naturales», timocitos	Fibronectina, VCAM-1	Unión de linfocitos T y B, migración del monocito en la inflamación
$\beta 1\alpha 5$ CD49e-29	T de memoria, monocitos, plaquetas, fibroblastos	Fibronectina	Une linfocitos a la fibronectina
$\beta 1\alpha 6$ CD49f-29	Plaqueta, monocitos, linfocitos T y mastocitos	Laminina	Adhesión a la laminina
$\beta 1\alpha 7$ $\beta 1\alpha 8$ $\beta 1\alpha V$ CD51-29	Células de melanoma, célula muscular	Laminina	Adhesión a la laminina
$\beta 2\alpha L$ CD11a/18	Linfocitos, neutrófilos, monocitos y macrófagos	Vitronectina, fibrinógeno. ICAM-1, 2,3.	Adhesión a la matriz Claves en la adhesión del leucocito al endotelio inflamado, adhesión de Linfocitos T citotóxicos
$\beta 2\alpha M$ CD11b/18	Monocitos, macrófagos, «asesinas naturales» y granulocitos	ICAM-1, Factor X y C3bi	Fagocitosis de partículas opsonizadas por complemento. Adherencia de macrófagos y monocitos al endotelio y extravasación
$\beta 2\alpha X$ CD11c/18	Monocitos, macrófagos, granulocitos, «asesinas naturales», linfocitos activados	Fibrinógeno, C3bi	Adhesión de monocitos y granulocitos al endotelio inflamatorio
$\beta 3\alpha V$ CD51/61	Célula endotelial, linfocitos B, plaquetas, monocitos	Vitronectina, fibrinógeno, fibronectina, factor VW, trombosposdina.	Agregación plaquetaria, adhesión de las células endoteliales a la vitronectina, invasión de melanomas, migración de monocitos a los sitios de inflamación
$\beta 3\alpha 11b$ CD41/61, proteína IIb/IIIa	Plaquetas	Fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, trombosposdina, factor VW	Agregación plaquetaria (coagulación)
$\beta 4\alpha 6$ CD49f/104	Célula epitelial, endotelial, neuronas	Laminina, epiligrina.	Citotoxicidad por «asesinas naturales» y linfocitos T
$\beta 5\alpha V$ CD51	Hepatoma, fibroblastos, carcinoma	Vitronectina	
$\beta 6\alpha V$ CD51	Carcinomas	Fibronectina	
$\beta 7\alpha 4$ CD49d	Linfocitos de mucosas	Fibronectina, Madcam-1 y VCAM-1	Asentamiento del linfocito en mucosas
$\beta 7\alpha E$ CD103	Linfocitos del intestino		
$\beta 8\alpha V$ CD51			

La L-selectina (CD62L) funciona como receptor de asentamiento del linfocito en las venas de epitelio alto del linfonodo y se puede expresar en otros leucocitos; en el neutrófilo, por ejemplo, sirve para unir esta célula al endotelio activado por citoquinas inflamatorias (IL-1, IFN γ , y el factor de necrosis tumoral α). Esta interacción es de baja afinidad, por lo que permite el proceso de rodamiento (desplazamiento); el ligando específico para la L-selectina son sialocarbohidratos, los cuales resultan portados por proteoglicanos sulfatados.

E-selectina. Se conoce como la molécula de leucoadhesión endotelial (ELAM-1) o CD62-E. Solo

es expresada por las células endoteliales bajo la acción previa de citoquinas inflamatorias, y reconocen sialocarbohidratos complejos como Sialo Lewis X, familia de moléculas halladas en la superficie de los gránulos de los monocitos, granulocitos y ciertas células T de memoria. En las restantes subpoblaciones de linfocitos T, este antígeno se ha denominado antígeno linfocitario cutáneo (CLA-1). Además, está implicado en el asentamiento del linfocito T a la epidermis.

La implicación de la E-selectina en el asentamiento de linfocitos no está clara, pero debe ser responsable de la migración de los linfocitos T de memoria al sitio de inflamación en periferia.

P-selectina. Conocida como CD62-P. Fue la primera selectina identificada en los gránulos secretorios de las plaquetas, de ahí su designación como P-selectina; también se ha encontrado en los gránulos secretorios de las células endoteliales (cuerpos de Weibel-Plade). Cuando ambas células son estimuladas por la P-selectina, es expresada en un proceso de secreción exocítica. Los ligandos que reconoce la P-selectina son semejantes a los de la E-

selectina. Los genes para las tres selectinas se localizan en tándem en el cromosoma 1 (Tabla 2.16).

OTRAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Existe un grupo de moléculas que no poseen características típicas de las tres familias anteriores, pero funcionan como moléculas de adhesión (Tabla 2.17).

Tabla 2.16. Selectinas

Nombre	Expresión	Ligando	Función
E-Selectina CD62E	Endotelio	Antígeno linfocitario cutáneo Sialo Lewis X, A	En la unión inicial del leucocito al endotelio
L-selectina CD62L	Linfocitos B, T, polimorfonucleares neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos,	CD34, Sialo Lewis X, Glycam-1	Rodamiento del leucocito sobre el endotelio, receptor de asentamiento del monocitos, eosinófilos, linfonodo periférico y unión del leucocito endotelio activado
T de memoria			
P-selectina CD62P	Plaquetas y células endoteliales	Sialo Lewis X y A, ligando 1	Adhesión de polimorfonucleares neutrófilos y monocitos al endotelio activado y las plaquetas

Tabla 2.17. Otras moléculas de adhesión

Nombre	Expresión	Ligando	Función
CD9	Plaquetas células B inmaduras, T activados, eosinófilos y basófilos		Adhesión de linfocitos pre-B
CD34 CD40	Células endoteliales y pluripotencial Linfocitos B, Células dendríticas, interdigitantes y epiteliales	L-selectina Ligando CD40	Adhesina de los linfonodos periféricos Interacción T-B
Ligando CD40 CD39 CD59	T activados Linfocitos B Leucocitos, células epiteliales y endoteliales	CD40 CD2	Interacción T-B en la respuesta inmune Adhesión homotípica B Bloquea el acoplamiento del complejo de ataque a la membrana del complemento y adhesión del linfocito T
Protectina			Media la adhesión del neutrófilo al endotelio activado
CD63	Plaquetas activadas, monocitos, linfocitos T y B		
Receptor #1 del complemento CD105	Leucocitos y eritrocitos. Célula endotelial	C3b y C4b Integrina	Fagocitosis, unión a inmunocomplejos y complemento Adhesión
Endogлина CD23	Células dendríticas, linfocitos, monocitos y eosinófilos	IgE-CD21,	Regulación de la producción de IgE, adhesión homotípica B
Glycam-1 CD44	Fibroblastos, leucocitos y células epiteliales	L-selectina Fibronectina, laminina, colágeno, hyaluronato	Adhesión de linfonodos periféricos Activación y adhesión de linfocitos T, adhesión del linfocito a las venas de epitelio alto
CD36	Plaquetas, monocitos y células endoteliales	Colágeno y trombosposdina	Adherencia de las plaquetas
CD42 a,b,c,d	Plaquetas	Trombosposdina y factor de VW	Adhesión de las plaquetas al endotelio
Prot. de adhesión vascular-1	Célula endotelial, linfonodos periféricos, sinovia		Media la adhesión de linfocitos a venas del epitelio alto

PARTICIPACIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LA INMUNOPATOGENIA

Inflamación. La inflamación ocurre cuando el organismo es invadido por agentes infecciosos, lesiones físicas u otros estímulos antigénicos. Se caracteriza por presentar tres eventos fundamentales:

- Aumento del aporte de sangre a la zona afectada.
- Acentuación de la permeabilidad vascular, incremento de la retracción de las células endoteliales y aumento del transporte a través del endotelio. Esto permite que moléculas de gran tamaño, como el complemento, anticuerpos y moléculas de otros sistemas enzimáticos, logren extravasarse y llegar al foco de inflamación.
- Los leucocitos, al principio polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos y más tarde los linfocitos, migran hacia el lugar bajo dos estímulos:
 - Quimiotáctico, a favor de un gradiente de sustancias químicas que lo atraen (quimoquinas como la IL-8 y la IL-6).
 - Haptotáctico, a favor de un gradiente de moléculas de adhesión que se van a expresar sobre la superficie de las células en contacto.

En el proceso inflamatorio, el movimiento haptotáctico se puede describir como sigue (Fig. 2.26):

- EL daño provoca señales inflamatorias, se libera trombina, histamina y citoquinas que activan a las células endoteliales, las que al ser estimuladas secretan mediadores, $IFN\gamma$, IL-1 y TNF; estas células endoteliales expresan en su superficie moléculas de adhesión (P-selectina y E-selectina).
- Las selectinas sobre el endotelio ocasionan la marginación de los leucocitos del flujo sanguíneo tangencial, y las citoquinas liberadas inducen la expresión de otras moléculas sobre la superficie del leucocito (a este paso se le llama captura).
- El leucocito se activa, expresa nuevas moléculas de adhesión que le permiten interactuar con sus ligandos en el endotelio y en la matriz extracelular, además, secreta citoquinas de la familia de las quimoquinas, IL-8, IL-6 etc, que le posibilitan reclutar otros leucocitos hacia la zona afectada.
- Se detiene el desplazamiento del leucocito sobre el endotelio (rodamiento), se fija firmemente a la superficie y cambia su conformación, es decir adopta una estructura aplanada; en este paso actúan LFA-1, ICAM-1, VLA-4 e VCAM-1.

- Por último, el leucocito, aprovechando las uniones entre dos células endoteliales, comienza a emitir prolongaciones de su citoplasma hacia la matriz extracelular (extravasación o diapédesis), donde están presentes moléculas como PCAM-1, LFA-1, ICAM-1 y VLA-4.

Hemostasia. Las moléculas de adhesión resultan claves en los procesos de coagulación, agregación plaquetaria, formación de trombos y, como tal, en los procesos asociados con las complicaciones del choque endotóxico (coagulación intravascular diseminada), descritos en el capítulo de las citoquinas (Fig. 2.27).

Tumores. Las integrinas desempeñan un papel decisivo en el desarrollo de los tumores, debido a la interacción célula-matriz extracelular en el proceso de invasión y metástasis debido a su implicación en la interacción con las membranas basales de los tejidos epiteliales y endotelios vasculares. La transformación celular oncogénica se encuentra asociada con alteraciones en la expresión de algunas integrinas (déficit o incremento), lo que puede determinar alteración en el grado de diferenciación celular, tumorogenicidad. Por ejemplo:

- Osteosarcoma invasivo: expresa 10 veces más receptores para fibronectina y colágeno, y tienen disminución en la expresión de los receptores de fibronectina.
- La unión de las células tumorales a la membrana basal es mediada por receptores de laminina, colágeno IV y VLA-1,2,6. Esta unión da lugar a señales para la liberación de proteinasa y degradación de la membrana basal. Las integrinas migran a través de la membrana basal dañada y favorecen el proceso invasivo.

Procesos linfoproliferativos. En el linfoma no Hodgking (folicular), cuando se altera el patrón de expresión de moléculas de adhesión, se transfiere un nuevo patrón histológico (difuso), que es más invasivo. En este mismo tipo de tumor, la expresión del CD44 se relaciona con el grado de sobrevida (disminuye la expresión del CD44 y aumenta la sobrevida).

La capacidad invasiva del mieloma depende del grado de expresión de integrinas β .

La disminución de LFA-1 determina el escape del tumor de la inmunovigilancia, y el aumento de ICAM-1 y LFA-3 se corresponde con el aumento de la susceptibilidad a la lisis.

Otros procesos inmunológicos

Artritis reumatoide. El linfocito migra y se estaciona en los sitios donde hay alta expresión de fibronectina. La fibronectina se expresa en membrana basal y su ligando en el linfocito, que es la molécula VLA-4.

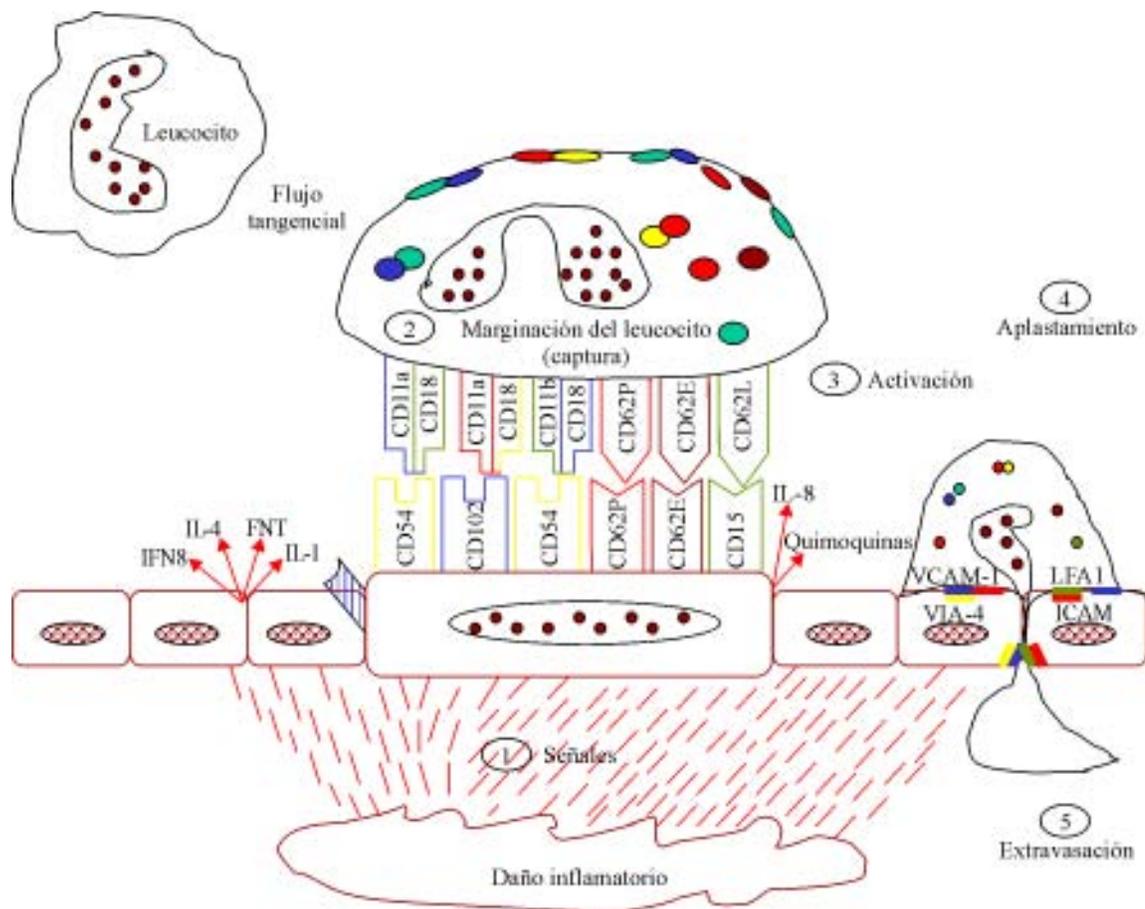


Fig. 2.26. Moléculas de adhesión en la inflamación.

Inmunodeficiencia

SIDA. La $\beta 2$ integrina en estadio temprano de la enfermedad favorece la formación de sincitio.

Deficiencia de moléculas de adhesión. Es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto molecular consiste en ausencia, disminución o anomalía estructural de la cadena $\beta 2$ (CD 18) de las integrinas. Esto provoca múltiples anomalías en la respuesta inmune celular, desde el reconocimiento de antígeno, la migración, la adherencia, la opsonización y la quimiotaxis hasta la desgranulación celular. Clínicamente se caracteriza por granulocitosis persistente e infecciones piógenas recurrentes, con ausencia de infiltrado de neutrófilos.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las estrategias terapéuticas contra moléculas de adhesión no difieren de los mecanismos descritos en el

capítulo de las citoquinas. Se han utilizado anticuerpos monoclonales y policlonales para bloquear los efectos sobre determinadas moléculas, también se ha inducido la expresión de ciertas moléculas bajo la acción de citoquinas de manera experimental. El bloque de moléculas de adhesión con anticuerpos ha permitido modular respuestas inmunes en:

- Rechazo a injertos.
- Cáncer.
- Enfermedades autoinmunes.
- Choques sépticos.
- Isquemias.

Se han ensayado anticuerpos monoclonales contra ICAM-1 y P-selectina.

Recientemente ha sido probado SJC13 azaindolidina como otra de las sustancias para bloquear de forma selectiva la molécula E-selectina y VCAM-1.

Esto se logra por la inhibición de la expresión del ARN_m para ellas. Este efecto se puede aplicar en el tratamiento de pacientes en estado de choque séptico por gérmenes gram negativo, ya que previene la letalidad

Promega Coprp. Land Markers of the human genome. 3ª.ed. Washington DC, USA in collaboration with the Journal of NIH Research, Univ of med in Johns Hopkins Inst; 1993 (Poster).

R & D Systems. Cell adhesion molecules (Inflamatory adhesion mechanism). Minneapolis. USA;1994 (Poster).

_____. Cytokine Catalog. Minneapolis USA; 1996:14-16.

_____. Cytokine Catalog. Minneapolis. USA; 1994:168.

_____. Cytokine Catalog. Minneapolis. USA; 1995:170.

Roitt I, Brostoff J. Inmunología. 3ed. Barcelona. España; Edic. Scient. Tec S.A; 1994:13:4-13.

Sakai A. Protection against septic shock in mice with SJC 13 an Azaindoline derivative that is a cell adhesion molecule inhibitor. *Inflam Res* 1996;45 (9):448-451.

Serotec. Adhesion marker expression by leucocytes and endothelial cells. England; 1995 (Poster).

Serotec: CD Antigen Expresion of haemopoietic cells.(5th International Conference, Boston) Oxford, England; nov.1993 (Poster).

Tedder T. L-Selectin ligands. *Faseb Journal*.1995; 9:866.

Thiel M, Zourelidis C, Chamber J. Expresion of b2 Integrins and L- Selectin on polymorphonuclear leucocytes in septic patients.*Eur. Surg Res*.1997; 29(3): 160-175.

ANEXO

Principales *clusters* de diferenciación relacionados con el reconocimiento celular

Cluster de diferenciación (CD)	Otros nombres	Expresión celular
CD-2	LFA-2 O Receptor de roseta	Linfocitos NK y T
CD-3		Linfocitos T
CD-4		Linfocitos T cooperadores, monocitos y macrófagos
CD-5		Linfocitos B-1
CD-8	CALLA	Linfocitos T citotóxicos o supresores y NK
CD-10		Granulocitos, Y linfocitos pre-B
CD-11a		Leucocitos
CD-11b		Granulocitos, monocitos y NK
CD-11c		Granulocitos, monocitos y linfocitos NK, T y B
CD-15	Lewis X	Granulocitos y monocitos
CD-15 _(s)	Sialo-Lewis X	Neutrófilos
CD-18	Â ₂ integrinas	Leucocitos y plaquetas inactivas
CD-21	CR2	Linfocitos B y dendríticas foliculares
CD-23	Receptor soluble de IgE o FcεRII	Eosinófilos, plaquetas y linfocitos B
CD-25	Receptor para IL-2α	Linfocitos T activados
CD-29	Â1 Integrina	Leucocitos
CD-31	PCAM-1 o GPIIa	Plaquetas, monocitos, linfocitos B y granulocitos
CD-32	Receptor para FcγRII	
CD-36	GPIVIII _(b)	Monocitos y plaquetas
CD-41	GPIIb/IIIa o alfa IIb integrina	Plaquetas y megacariocitos
CD-42a	GPIX	Plaquetas y megacariocitos
CD-42b	GPIBá	Plaquetas y megacariocitos
CD-42c	GPIBâ	Plaquetas y megacariocitos
CD-42d	GPV	Plaquetas y megacariocitos
CD-43	Leucosialina	Monocitos, granulocitos y linfocitos T
CD-44	H-CAM o GP1	Leucocitos y eritrocitos
CD-49a	VLA-1 o alfa 1 integrina	Linfocitos T activados
CD-49b	VLA-2 o alfa 2 integrina	Linfocitos B, monocitos y plaquetas
CD-49c	VLA-3 o alfa 3 integrina	Linfocitos B
CD-49d	VLA-4 o Alfa 4 Integrina	Linfocitos B y T, monocitos y eosinófilos
CD-49e	VLA-5 o alfa 5 integrina	Linfocitos T, monocitos y plaquetas
CD-59f	VLA-6 o alfa 6 integrina	Linfocitos T y monocitos
CD-50	ICAM-3	Leucocitos
Complejo	CD-51/61	Plaquetas, osteoclastos y células endoteliales
CD-52	CAMPATH-1	Leucocitos
CD-54	ICAM-1	Células endoteliales

Anexo (Continuación)

Cluster de diferenciación (CD)	Otros nombres	Expresión celular
CD-58	LFA-3	Amplia distribución
CD-60		Plaquetas y linfocitos T
CD-61	B ₃ Integrina o GP IIIa	Plaquetas y megacariocitos
CD-62E	ELAM-1 o E selectina	Células endoteliales
CD-62L	LECAM-1 o L selectina	Linfocitos y monocitos
CD-62P	LECAM-3 o P selectina	Plaquetas activadas y células endoteliales
CD-63		Plaquetas activadas y monocitos
CD-64	Receptor para FcI	Monocitos
CD-71	Receptor de transferrina	Células proliferativas o células en división
CD-80	B7-1	Linfocitos B activados
CD-95	FAS	Células apoptóticas
CD-102	ICAM-2	Linfocitos B activados y monocitos
CD-103	HML-1 o alfa E integrina	Linfocitos intraepiteliales
CD-104	B ₄ integrina	Epitelio y células de Schawn
CD-105	Endogлина	Células endoteliales
CD-106	VCAM-1	Células endoteliales activadas
CD-107a	LAMP-1	Plaquetas activadas
CD-107b	LAMO-2	Plaquetas activadas
CD-109	PAF	Linfocitos T activados, plaquetas y células endoteliales
CD-114	Receptor para G-CFS	Monocitos y granulocitos
CD-115	Receptor para M-CFS	Macrófagos y monocitos
CD-116	Receptor de GM-CFS α	Monocitos, neutrófilos y eosinófilos
CD-118	Receptor para IFN α y β	Amplia distribución
CD-119	Receptor de IFN γ	Monocitos, células epiteliales y linfocitos B
CD-120a	Receptor para TNF-1	Monocitos y granulocitos
CD-120b	Receptor para TNF-2	Macrófagos, monocitos y linfocitos B
CD-121a	Receptor para IL-1 α	Linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales
CD-121b	Receptor para IL-1 β	Linfocitos B, monocitos y macrófagos
CD-122	Receptor para IL-2 β	Linfocitos T y NK
CD-123	Receptor para IL-3 α	Granulocitos y progenitor común
CD-124	Receptor de la IL-4 e IL-13	Linfocitos B y T y progenitor común
CD-125	Receptor para IL-5 α	Eosinófilos y basófilos
CD-126	Receptor para IL-6 α	Células plasmáticas y linfocitos B activados
CD-127	Receptor para IL-7 α	Linfocitos T y B inmaduros
CD-128	Receptor para IL-8	Neutrófilos, monocitos, basófilos y linfocitos T
CD-131	Receptor común para cadena β de IL-3, IL-5 y GM-CFS	Linfocitos B y células plasmáticas
CD-132	Receptor común para la cadena γ de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-15	Amplia distribución
CD-138	SYNDECAN-1	Células plasmáticas y epiteliales
CD-140a	Receptor para PDGF α	
CD-140b	Receptor para PDGF β	Células endoteliales y estromales
CD-141	Trombomodulina	Células endoteliales
CD-142	Factor hístico	Monocitos y células endoteliales
CD-143	Conversor de angiotensina	Células endoteliales
CD-144	VE-caderina	Células endoteliales
CD-155	Receptor del dirus de la poliomieltis	Monocitos, macrófagos y timocitos
CD-162	PSGL-1	Monocitos, linfocitos T y B
CD-163	KIM-4	Monocitos
CD-164	MGC-24	Monocitos, granulocitos, linfocitos T y B, células progenitoras
CD-165	AD2/GP37	Timocitos y células del epitelio tímico

Anexo (Continuación)

Cluster de diferenciación (CD)	Otros nombres	Expresión celular
CD-166	ALCAM o CD6-ligando	Linfocitos activados y células endoteliales
CD-169	Sialoadhesina	
CD-172a	SHPS-1 o SIRPá o P84	
CD-202	Receptor endotelial específico para tirosino-kinasa	
CD-210	Receptor para IL-10	
CD-220	Receptor para la insulina	
CD-234	Receptor para subgrupo sanguíneo Duffy	
CD-240	Receptor para el antígeno de R	

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

L. SALAZAR TORRES

Los factores estimulantes de colonias (FsEC) son citoquinas inicialmente caracterizadas e identificadas por su capacidad de estimular, *in vitro*, la formación de colonias por las células progenitoras hematopoyéticas en medio semisólido (cultivos de médula ósea).

En las reacciones inmunitarias e inflamatorias que consumen leucocitos, se forman FsEC que estimulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea; de este modo se estimula también la producción de nuevos leucocitos que reemplacen a las células inflamatorias.

Todas las poblaciones de leucocitos maduros surgen como consecuencia de una expansión progresiva y una diferenciación irreversible de la progenie de células madre pluripotenciales autorrenovables. La maduración de las células implica el compromiso de una línea particular y ocurre junto a la pérdida de la capacidad de evoluciones hacia otros tipos de células maduras.

Diferentes FsEC actúan sobre células de la médula ósea en diferentes estadios de maduración y promueven, de forma preferencial, el desarrollo de colonias de diferentes líneas.

Los nombres asignados al FsEC reflejan los tipos de colonia que surgen en estos análisis. En dependencia de los tipos de linaje de células hematopoyéticas que son estimuladas para la formación de colonias, un número de FsEC han sido definidos. A algunos de estos FsEC se le ha designado un número de interleuquina (por ejemplo, IL-3 e IL-5) y otros nombres (ejemplo eritropoyetina Epo y trombopoyetina Tpo); tres han conservado la designación de FsEC: factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), factores estimulantes de colonias de

granulocitos (FEC-G) y factores estimulantes de colonias de macrófagos (FEC-M).

Algunas de las acciones de los FsEC están influidas por otras citoquinas. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF), las linfoquinas (LT), el interferón δ (TFN δ) y el factor transformante de crecimiento β (TGF- δ) inhiben la proliferación de las células progenitoras de la médula ósea. Por el contrario, la IL-1 y la IL-6 aumentan la respuesta a los FsEC.

Las citoquinas son necesarias para la normal función de la médula ósea y para proporcionar un medio de ajuste fino en respuesta a la estimulación.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN

LIGANDO DE C-KIT (FACTOR *STEM CELL*)

La célula madre pluripotencial expresa un receptor de tirosinasa en la membrana que se ha identificado como el producto proteico del oncogén celular C-Kit. La porción extracelular de este receptor contiene cinco dominios de inmunoglobulina (Ig).

A la citoquina que interactúa con este receptor (CD 117) se le ha llamado ligando de C-Kit. Este se sintetiza en las células estromales de la médula ósea (incluidos adipocitos, fibroblastos y células endoteliales) en dos formas: una proteína transmembranosa de aproximadamente 27 kD y una forma secretada de cerca de 24 kD. Estos productos diferentes son el resultado de la religación alternativa del mismo gen. Por estudios en ratones se ha llegado a la conclusión de que la forma

superficial celular de ligandos de C-Kit es más importante que la forma soluble para la estimulación de la maduración de las células madre a varias líneas hematopoyéticas.

A partir de experimentos en los que se exponen poblaciones enriquecidas con células madre a citoquinas en cultivo y se analizan los tipos de colonias que surgen, se cree que el ligando de C-Kit es necesario para que la célula madre sea sensible a otras FsEC, pero no produce la formación de colonias por sí solo.

INTERLEUQUINA-2 (IL-2)

Es una citoquina pleiotrópica de aproximadamente 20 kD, que tiene un importante papel en la hematopoyesis, la linfopoyesis, la respuesta de fase aguda y el desarrollo de adipocitos, neuronas y osteoclastos.

Es producida por células hormonales, desde médula ósea, fibroblastos estromales y fibroblastos del intestino fetal, hasta trofoblasto humano, condrocitos articulares y sinoviocitos.

La IL-2 tiene actividad de factor de crecimiento de células blásticas y puede sinergizar con IL-3, IL-4 y FEC-GM en recortar el período Go en los progenitores de hematopoyesis temprana.

Sinergiza con la IL-3 para incrementar el número, tamaño y velocidad de crecimiento de la formación de colonias de megacariocitos en la médula ósea, tanto en el ser humano como en el ratón.

La IL-2 puede aumentar los efectos de la IL-7 y FEC en la diferenciación de células progenitoras del hígado fetal. En presencia de la IL-3 o FsEC, la IL-2 estimula la eritropoyesis.

Con la administración, *in vivo*, de IL-2 recombinante humana, en ratones normales, se encontró el aumento en la secreción de células productivas de Ig y plaquetas, así como el incremento en los ciclos en la médula ósea de las unidades formadoras de colonias de progenitores de granulocitos, eritrocitos y megacariocitos.

En estudios preclínicos y clínicos con IL-2 se ha evaluado su utilidad en el tratamiento de trombocitopenias, neutropenias y en el tratamiento de mielosupresión asociada con cáncer, quimioterapia y trasplante de médula ósea.

Las citoquinas participan en la regulación de la neurohematopoyesis.

La sustancia P es un neuropéptido que induce la síntesis de IL-1 y factor *Stem Cell* por las células estromales. La sustancia P contiene fibras nerviosas en médula ósea; los receptores para esta sustancia P

se han identificado en las células hematopoyéticas incluyendo células estromales de médula ósea. La hematopoyesis es controlada por células estromales.

Se ha demostrado que el incremento de la formación de colonias mieloides y eritroides por la sustancia P añadida a un cultivo de células de médula ósea, se debía a la liberación de IL-1, IL-3, IL-6 y FEC-GM de las células mononucleares adherentes o células estromales.

INTERLEUQUINA-3 (IL-3)

Es una glicoproteína *isonumérica* conocida como factor estimulante de colonias de múltiples líneas (multi-FEC). Es un producto de 20 a 28 kD de las células TCD4+, el cual actúa sobre la mayor parte de los progenitores de médula ósea inmaduros, además promueve la expansión de células que se diferencian en todos los tipos de células maduras conocidas.

La IL-3 es un miembro de la familia de citoquinas de cuatro hélices α . Los genes para IL-3 han sido "mapeados" en hormonas, en el cromosoma 5, y en ratones, en el cromosoma 11, cerca de los genes para IL-4, IL-5 y FEC-GM. Hay solo un 29 % de identidad de secuencia aminoacídica entre la IL-3 humana y murina.

Estas proteínas no homólogas son especies específicas en sus acciones. La IL-3 es producida por las células T cooperadoras CD4+ de los subgrupos Th1 y Th2 (células T activadas), además de ser causada por células T activadas; otros tipos celulares también la producen como células epiteliales térmicas humanas, mastocitos murinos activados, keratocitos murinos, eosinófilos, neutrófilos y neuronas/astrocitos.

La IL-3 ejerce sus actividades biológicas por medio de su unión específica a receptores de superficie celular. Hay una sola clase de receptor de alta afinidad para IL-3, detectado en la mayoría de las células hematopoyéticas humanas.

La IL-3 murina se une a sus receptores con alta y baja afinidad, a través de los receptores de IL-3 de alta y baja afinidad. El receptor de IL-3 de alta afinidad (humano y murino) tiene estructura heteromultimérica, con una subunidad α y una subunidad β , que comparte homología con el receptor para IL-5 y el receptor para FEC-GM. La subunidad α del receptor de IL-3 contiene el WSXCUS, o sea, en su dominio extracelular contiene la estructura modificada que es característica de las superfamilias de recursos hematopoyéticos.

La IL-3 activa ambos sistemas, hematopoyético y no hematopoyético. En el sistema hematopoyético, la

IL-3 sola o actuando sinérgicamente con otros factores de crecimiento hematopoyético de acción temprana, incluidos IL-1, IL-6, F_sEC y FEC-G, puede estimular la proliferación de proglacitos multipotenciales solo en estadios tempranos de su desarrollo; tales progenitores incluidos por IL-3 requieren, para su diferenciación terminal, otros factores como: FEC-GM, IL-5, FEC-M y Epo.

Los estudios *in vitro* con IL-3 sugieren que esta citoquina puede incrementar la hematopoyesis *in vivo*. La IL-3 también promueve la proliferación y el desarrollo de los mastocitos a partir de progenitores de médula ósea (una acción remitida por la IL-4) y se reporta que los protege de la apoptosis, un evento mediado por el mantenimiento de los niveles de calcio intracelular.

La IL-3 induce la proliferación del epitelio del intestino y la piel, células T $\alpha\beta$ dobles negativas CD4⁻ CD8⁻, mastocitos y basófilos; también actúa sobre monocitos induciendo la secreción de IL-8 y la adhesión a células endoteliales (reclutamiento celular en procesos inflamatorios), y sobre eosinófilos promueve la quimiotaxis y fagocitosis.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS MACRÓFAGOS (FEC-GM)

Es una glicoproteína de 22 kD sintetizada por las células T activadas, fagocitos mononucleares activados, células endoteliales, fibroblastos, células B y mastocitos, en respuesta a citoquinas o a un estímulo inmune o inflamatorio.

Es una citoquina pleiotrópica que puede estimular la proliferación, moderación y función de las células hematopoyéticas; desde hace más de 20 años de los primeros descubrimientos genéticos en este campo, los genes para los FEC-GM y sus receptores han sido clonados, así como las proteínas que se expresan en estos genes han sido estudiadas extensamente.

El FEC-GM es un miembro de la familia de citoquinas de cuatro hélices α . Su receptor consta de una subunidad transductora de la señal de 150 Kd. Esta última subunidad la comparte con el receptor de la IL-5 en los seres humanos, pero no en los ratones, con el receptor de la IL-3.

El genoma DNAC clonado para FEC-GM humano y murino no ha sido aislado. Los genes para FEC-GM han sido "mapeados" en seres humanos, en el cromosoma 5, y en ratones en el cromosoma 11, muy cerca de los genes para IL-3, IL-4, IL-5 y FEC-M.

Al nivel de aminoácidos, los FEC-GM en el ratón y el ser humano son idénticos en el 54 %. De cualquier

forma, las dos proteínas son especies específicas en sus acciones.

El FEC-GM media sus efectos a través de su interacción con sus receptores CD 116 en la superficie celular. Los sitios de unión (los de alta y baja afinidad) han sido detectados sobre varias células hematopoyéticas, así como células no hematopoyéticas.

Recientemente, las subunidades componentes de los receptores de alta y de baja afinidad han sido caracterizados en células humanas y murinas. La subunidad β y α de estos receptores pertenecen a la superfamilia de los receptores hematopoyéticos.

El FEC-GM fue en un inicio caracterizado por su capacidad de estimular la formación de colonias de neutrófilos, monocitos/macrófagos y eosinófilos; pero además muestra funciones adicionales sobre el linaje de células homopoyéticas y no homopoyéticas.

Además de incluir la proliferación y diferenciación de progenitores de granulocitos y macrófagos, FEC-GM también estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras eritroides y megakariocitos, así como la diferenciación de células dendríticas para células precursoras del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) negativo.

Sobre la célula hematopoyética madura, el FEC-GM acrecienta las funciones de diferenciación celular y puede prolongar la vida de neutrófilos y eosinófilos maduros. También puede mejorar la capacidad de neutrófilos y eosinófilos para responder a estímulos secundarios, que favorezca un incremento de la producción de superóxido, síntesis de leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF) y liberación de ácido araquidónico; además, aumenta la capacidad fagocítica del neutrófilo, eosinófilo y macrófago.

Por otra parte, el FEC-GM puede incrementar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (APCC) de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, contra células tumorales; acrecienta la absorción de histomía por los basófilos; reduce la síntesis y liberación de citoquinas, que incluye IL-1, IL-8 y TNF- α de monocitos; e induce la expresión y secreción de TCD-8 por neutrófilos. El FEC-GM ha mostrado ser quimiotáctico para eosinófilos y neutrófilos, así como su capacidad de potenciar la migración transendotelial de eosinófilos. No induce migración transendotelial de neutrófilos (a través del endotelio activado por IL-1).

Entre las células no hematopoyéticas, el FEC-GM puede inducir la migración y proliferación de células endoteliales humanas. Adicionalmente puede estimular la proliferación de algunas líneas de células tumorales, incluyendo sarcoma osteogénico, carcinoma y adenocarcinoma.

El FEC-GM no se detecta en la circulación y tal vez actúa de forma local en los lugares donde se produce. De este modo, en los tejidos periféricos, el FEC-GM elaborado por células T y macrófagos puede intervenir, principalmente, en la activación de los leucocitos maduros en los lugares de las respuestas inmunitarias inflamatorias, mientras que los efectos hematopoyéticos pueden estar mediados por el FEC-GM producido por las células T, células endoteliales o fibroblastos de la médula ósea.

Se ha utilizado FEC-GM recombinante para estimular la médula ósea de pacientes con defectos en la hematopoyesis y para avivar la recuperación de la médula ósea tras la quimioterapia citotóxica o el trasplante de médula ósea.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (FEC-G)

Es un polipéptido de 19 kD miembro de la familia de las citoquinas de cuatro hélices α , y su receptor contiene la estructura WSXWS.

Es una citoquina pleiotrópica conocida por sus efectos específicos sobre la proliferación, diferenciación y activación de células hematopoyéticas del linaje de los granulocitos.

Es producido, fundamentalmente, por monocitos y macrófagos activados por endotoxinas IL-1, TNF- α e IFN γ . Otros tipos celulares, incluyendo fibroblastos, células endoteliales, astrocitos, osteoblastos y células estromales de médula ósea, pueden secretar FEC-G después de su activación por LPS, IL-1 o TNF α . Además, varias líneas de células, carcinoma y leucemia mieloblástica pueden originar FEC-G constitutivamente.

Usando técnicas inmunohistoquímicas e hibridación *in situ* se muestra que el FEC-G, así como su receptor, son producidos por células de la placenta, decidua y glándula endometrial durante el embarazo, lo cual sugiere que este tiene un papel en las funciones de la placenta y decidua.

El FEC-G humano es idéntico, en el 73 %, al FEC-G murino en cuanto al nivel de aminoácidos, y las dos proteínas presentan reactividad cruzada entre especies. El FEC-G también tiene secuencias de aminoácidos homólogos con la IL-g.

El FEC-G ejerce sus efectos biológicos mediante la unión a sus receptores específicos en la superficie celular. Los progenitores hematopoyéticos y granulocitos, tanto humanos como murinos, presentan una única clase de sitio de unión de alta afinidad. Entre las células hematopoyéticas, los receptores están también expresados

sobre células de placenta, células endoteliales y varias líneas de células carcinoma.

Recientemente, los DNAC de los receptores de FEC-G humano y murino han sido aislados. Existe una forma soluble del receptor del FEC-G. El receptor del FEC-G pertenece a la superfamilia de los receptores hematopoyéticos.

El FEC-G normalmente actúa sobre progenitores de médula ósea ya comprometidos en el desarrollo de granulocitos (una población más madura que la que responde al FEC-GM).

Debido a que el FEC-G puede actuar a distancia, la maduración de los granulocitos y su liberación de la médula ósea están muy influidos por las reacciones inflamatorias que se producen en la periferia, fuera de la médula. El FEC-G, para los neutrófilos maduros, puede prolongar su supervivencia, así como activar sus funciones mejorando la ADCC, la producción de anión superóxido y la síntesis de fosfatasa alcalina. Recientemente se ha reportado que el FEC-G solo o en combinación con el factor *Stem Cell*, es un factor temprano que puede estimular la proliferación de las células *Stem Cell* multipotencial hematopoyético y la formación de colonias de blastos, *in vitro*, además, estimular las unidades formadoras de colonias (UFC) *in vivo*.

Se ha reportado que el FEC-G tiene actividad quimiotáctica para granulocitos y monocitos humanos, así como para células mesenquimales, incluyendo fibroblastos, células musculares y miofibroblastos. *In vitro* se reflejan las funciones que *in vivo* tiene el FEC-G en cuanto al mantenimiento adecuado de la hematopoyesis, la defensa contra la infección, inflamación y reparación.

Cuando el FEC-G fue administrado a varios modelos animales, se observó una elevación de neutrófilos circulantes. Ese incremento se cree que se deba a la reducción del tiempo de tránsito en la fase posmitótica de las células granulopoyéticas de la médula, al aumento en el número de mitosis de progenitores granulopoyéticos tempranos, así como al movimiento de las células de un compartimento marginal al compartimento axial de la sangre.

En pacientes con una neutropenia absoluta congénita severa, la afección ha sido identificada con un punto de mutación de un alelo en los genes para el receptor de FEC-G, lo que resulta en una delección en el residuo aminoácido 98 para el receptor.

El FEC-G se usa en pacientes que tienen neutropenia como resultado de un tratamiento con quimioterapia o agentes inmunosupresores previo al trasplante de órganos.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MONOCITOS (FEC-M)

El FEC-M y macrófagos, también conocido como FEC-1, fue inicialmente descubierto en suero, orina y otros fluidos biológicos, como un factor que podía estimular la formación de colonias de macrófagos de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea.

El FEC-M puede ser producido por monocitos activados por citoquinas o lipopolisacáridos (LPS), células B, células T, células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales secretoras del endometrio, células estromales de médula ósea, astrocitos cerebrales, osteoblastos, células mesangiales renales y keratinocitos. Varios tumores humanos, como leucemias mieloblásticas; leucemias linfoblásticas; adenocarcinoma de pulmón, ovario, mama y endometrio también producen FEC-M.

La función primaria del FEC-M es la regulación del crecimiento, diferenciación y función de los fagocitos mononucleares. También regula otros tipos celulares que incluyen células deciduales y trofoblásticas en el tracto reproductivo femenino.

Este factor es una glicoproteína de aproximadamente 40 kD, que forma un dímero estable. Existe el 80 % de homología entre el receptor del FEC-M humano y murino. El FEC-M humano es activo en el sistema murino, sin embargo, el FEC-M murino es específico en su acción para la especie murina. La estructura tridimensional del FEC-M soluble pertenece a la familia de las cuatro hélices α .

El FEC-M ejerce sus efectos pleiotrópicos por unión a su único tipo de receptor de alta afinidad en la superficie celular (CD115). Los genes del FEC-M y de su receptor humano han sido "mapeados".

Entre las células hematopoyéticas, la expresión del receptor se encuentra en monocitos maduros circulantes y en los macrófagos hísticos. Altos niveles de receptor de FEC-M pueden detectarse en trofoblasto placentario.

EL FEC-M regula la supervivencia, proliferación, diferenciación y función de los fagocitos mononucleares, incluyendo osteoclastos y microglías. Los macrófagos hísticos involucrados en la organogénesis y remodelación hística necesitan del FEC-M. Los monocitos involucrados en la inflamación y respuesta inmune (monocitos del timo y los nódulos linfáticos, células de Langerhans) se desarrollan independientemente del FEC-M. Durante el embarazo se observa un gran incremento del FEC-M en el útero, lo que sugiere un posible papel de esta citoquina en la formación y diferenciación de la placenta.

La administración del FEC-M *in vivo* provoca una disminución rápida en plasma de los niveles de colesterol.

Durante el embarazo y en individuos de edad madura se encuentran niveles elevados de FEC en la circulación. Igual ocurre en pacientes con LES, enfermedad leucémica mieloproliferativa y linfoma maligna, con cáncer de ovario y endometrio, con trombocitopenia inmune asociada con el embarazo, y después de una infección.

En una meningitis bacteriana se hallan niveles elevados de FEC-M en los fluidos cerebrospinales. Las concentraciones de FEC-M aumentan después del trasplante de médula ósea y la quimioterapia, lo que quizás predice un restablecimiento de neutrófilos. Los niveles circulantes de FEC-M se reportan como un indicador pronóstico en pacientes con cáncer epitelial ovárico. Recientemente, los niveles séricos de FEC-M se han encontrado en correlación con la respuesta clínica al IFN α en pacientes con linfoma linfoblástico de células B (B-CLL) en etapas tempranas.

Las aplicaciones clínicas de los FsEC aparecen en la tabla 2.18.

Tabla 2.18. Aplicaciones clínicas de los FsEC

Factor	Aplicaciones
FEC-GM	Se ha usado para el tratamiento de neutropenias y/o pancitopenias de varias enfermedades congénitas o enfermedades inducidas por quimioterápicos. Se ha aprobado su uso en trasplante autólogo de médula ósea
FEC-G	Se ha aprobado su uso en el tratamiento de neutropenias inducidas por quimioterápicos
FEC-M	Ha sido usado en el tratamiento de leucemia mieloide aguda tipo monocítica y leucemia hipoplástica. Se ha usado en el tratamiento del cáncer, enfermedades fúngicas y en la disminución del colesterol plasmático

Existen otras citoquinas estimulantes de colonias; ellas son las siguientes:

INTERLEUQUINA-6 (IL-6)

Es una proteína de 26 kD multifuncional que desempeña importantes papeles en la defensa del huésped, en la reacción de fase aguda, respuesta inmune y hematopoyesis. La producen células T, células B, monocitos/macrófagos, fibroblastos, hepatocitos, keratinocitos, astrocitos, células endoteliales vasculares, células mesangiales, osteoblastos, células de Sertoli,

carcinomas, sarcomas, mielomas, glioblastomas y melanomas.

La IL-6 ejerce múltiples funciones sobre numerosas células diana. En la hematopoyesis, tiene actividad de factor de crecimiento de células blásticas y puede sinergizar con la IL-3 para acortar el período G₀ de los progenitores hematopoyéticos tempranos. Además, la IL-6 sinergiza con la IL-3 en el desarrollo de megakariocitos, con lo que incrementa el número de plaquetas *in vivo*, así como aumenta la formación de colonias de megakariocitos en médula ósea *in vitro* (en seres humanos y ratón).

INTERLEUQUINA-7 (IL-7)

Es un polipéptido de 20 a 25 kD responsable de la proliferación de células pre β , o sea, actúa sobre progenitores hematopoyéticos comprometidos en la línea B.

Es producido por células estromales, células linfoblastoides de hormonas anormales, células B y fibroblastos derivados de médula ósea y corteza tímica (no medulares), así como células epiteliales.

La IL-7 es también un factor de crecimiento y diferenciación, en seres humanos y ratones, de células T y, aparentemente, tiene un papel en el desarrollo tímico (induce proliferación de timocitos inmaduros: CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻). Se reporta que la IL-7 conduce a la diferenciación de células T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ por inducción de los genes del receptor de células T.

Adicionalmente, la IL-7 promueve la formación de células con actividad "asesina" (LAK), de células T CD8⁺ murinas y de células T CD4⁺ si son separadas por las T CD8⁺ antes de exponerse a la IL-7.

La IL-7 es un factor importante en la regulación del desarrollo de células B y T, por lo que puede tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de inmunodeficiencias y como inmunoterapia contra el cáncer.

INTERLEUQUINA-9 (IL-9)

Constituye una proteína de 30 a 40 Kd, producida por células T, preferentemente CD4⁺ Th2. Es una citoquina pleiotrópica con múltiples funciones sobre células del linaje linfóide, mielóide y mastocitos. La IL-9 sinergiza con la eritropoyetina en el desarrollo de unidades formadoras de eritrocitos por las células de la médula ósea *in vitro*.

Es capaz de aumentar, *in vitro*, la supervivencia de líneas de células T. La IL-9 humana puede estimular la proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺ activadas. La IL-9 murina provoca la actividad de células mastocitas y puede estimular la IL-3 murina o la proliferación dependiente de IL-4 de los mastocitos derivados de la médula ósea en el ratón.

La IL-9 en ratón tiene un papel en la ontogenia de células T en el timo, pues induce proliferación de timocitos fetales murinos en combinación con IL-2. Recientemente se ha demostrado un importante papel de la IL-9 en la potenciación de los efectos de la IL-4, por lo que su inhibición se ha investigado para suprimir IgE en la terapia antialérgica.

BIBLIOGRAFÍA

- Basu S. Increased tolerance to endotoxin by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *J Immunol* 1997;159(3):1412-1417.
- Bauhofer A. Effective prevention with rhG-C3F in abdominal infection improves antimicrobial functions of granulocytes as a new mechanism *in vivo*. *Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:593-596.
- Bernstein HM. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138(6): 917-920.
- Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16(2): 193-213.
- Heard SO. Counterregulatory control of the acute inflammatory response: granulocyte colony-stimulating factor has anti-inflammatory properties [comment]. *Crit Care Med* 1999 May; 27(5): 1019-1021.
- Kasuga I. Malignant pleural mesothelioma produces functional granulocyte-colony stimulating factor. *Chest* 2001; 119(3): 981-983.
- Lifton R. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(4): 825-839.
- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl): S99-106.
- Martin TR. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1999; 116(1 Suppl): 2S-8S.
- Nelson S. Granulocyte colony-stimulating factor and modulation of inflammatory cells in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17(2): 319-332.
- Pimentel E. Handbook of growth factor. T.2. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 177.
- Stanley ER. The cytokine handbook. 2ed. New York: Academic Press; 1994. p. 387.
- Veiby OP. Growth factors and hematopoietic stem cells. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997 Dec; 11(6): 1173-1184.
- Whalen MJ. An acute inflammatory response to the use of granulocyte colony-stimulating factor to prevent infections in patients with brain injury: what about the brain? [comment] [see comments]. *Crit Care Med* 1999;27(5): 1014-1018 .

INTERACCIÓN NEUTRÓFILO-ENDOTELIO

L. SALAZAR TORRES

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN-neutrófilos) están entre los responsables primarios en las defensas contra los microorganismos invasores (procesos agudos). Están capacitados para seleccionar, ingerir y destruir la mayoría de los invasores extraños (extracelulares), lo cual requiere una serie de pasos:

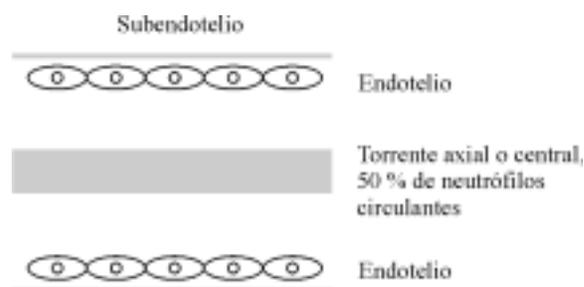
- Migración dirigida hacia las partículas que van a ser ingeridas (quimiotaxis).
- Reconocimiento de las partículas por las membranas y adherencia a ellas.
- Englobamiento de los cuerpos extraños (fagocitosis).
- Fusión de lisosomas con las vacuolas fagocíticas. Desgranulación con descarga de constituyentes lisosómicos de las vacuolas y estallido de metabolismo oxidativo que destruyen las partículas extrañas.

ADHERENCIA DE LOS NEUTRÓFILOS AL ENDOTELIO VASCULAR Y MIGRACIÓN EXTRAVASCULAR

La inflamación aumenta la marginación de neutrófilos circulantes y su posterior adherencia al endotelio vascular, con la subsiguiente diapédesis (migración dirigida por gradiente de estímulo a través del endotelio hacia la circulación extravascular).

La adherencia de neutrófilos marginales al endotelio vascular puede ser aumentada por sus-

tancias quimiotácticas como péptidos sintéticos (N formilmetionina), derivados del complemento (C' , C_{3a} , C_{5a} , C_{5b67}^-). Las sustancias quimiotácticas también favorecen la diapédesis. Tales sustancias quimiotácticas están entre los tejidos inflamados y los vasos sanguíneos (Fig.2.28).



Reserva marginal: 50 % de neutrófilos circulan lentamente a lo largo del endotelio vascular sin adherirse a la superficie endotelial

Fig. 2.28. Circulación de neutrófilos en un vaso con condiciones normales.

FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

- Bacterianos:
 - Activan complemento: vía clásica y vía alternativa.
 - Actuación directa de ciertas proteasas bacterianas no específicas sobre C_3 y C_5 , que producen C_{3a} y C_{5a} .
 - Endotoxinas de gérmenes gram negativos en presencia de suero, proteínas y lípidos de algunas bacterias (*E. coli*, *S. albus* y filtrados de cultivos bacterianos).

– Séricos:

- Derivados del complemento: vía clásica y vía alternativa. Se generan factores quimiotácticos: C_{3a} , C_{5a} , C_{5b67} y C_3 convertasa.
- Derivados de la activación del factor de Hageman (Fig 2. 29).

– Productos celulares:

- Derivados de neutrófilos, linfocitos y macrófagos.

– Factores granulocitarios:

- Receptores de superficie celular del neutrófilo.
- Serinesterasas.
- Mecanismos contráctiles.

– Otros: leucoagresina, péptidos sintéticos, lípidos, colágeno, colagenasa bacteriana, guanilil mono fosfato (GMP) cíclico, prostaglandina (PGE-1) y tromboxano B-2, caseína, un fragmento derivado de la fracción Fc de la IgM y mellitina (sustancia derivada del veneno de abeja).

FACTORES ANTIQUIMIOTÁCTICOS

- Inactivadores de las citotoxinas: en el suero humano normal se han hallado agentes que inactivan los principales factores quimiotácticos derivados del C' , de la kalicreína y del activador del plasminógeno.
- Inhibidores de la quimiotaxis (inmovilizan los neutrófilos), AMPc, agentes que interfieren con las funciones de los microtúbulos (colchicina, vincristina y vinblastina) y de los microfilamentos (citochalasina B),

y fármacos (glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, algunos antibióticos, alcohol, ciertos productos bacterianos, la Hb, alteraciones fisicoquímicas, cambios de pH, osmolaridad, temperatura y radiaciones ionizantes).

FACTORES SÉRICOS

Los factores séricos que influyen en la adhesión de los neutrófilos aparecen en el cuadro 2.3.

Cuadro 2.3. Factores séricos que influyen en la adhesión de los neutrófilos

– Los que la aumentan:

- Plasma de pacientes con diversas formas de inflamación GMPc
- Propanolol
- Óxido de deuterio
- Factores quimiotácticos
- Cationes divalentes

– Los que la disminuyen o inhiben:

- Plasma de pacientes que reciben medicamentos antiinflamatorios
- Adenil mono fosfato cíclico (AMPc)
- Epinefrina
- Colchicina
- Etanol
- Anestésicos locales

CÉLULAS ENDOTELIALES VENULARES

E INFLAMACIÓN

Las células endoteliales venulares en los lugares de administración del antígeno (Ag), regulan la infiltración de leucocitos dentro de la reacción inflamatoria.

Las células endoteliales son activadas por varias citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (FNT), la IL-1, el TGF- β 1, y otras citoquinas producidas por células T y macrófagos que responden al Ag; realizan cuatro funciones que contribuyen a la inflamación:

- Mediante la producción de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico (NO), las células endoteliales incrementan el flujo de sangre y optimizan el transporte de leucocitos a los lugares de inflamación. El FNT aumenta la expresión

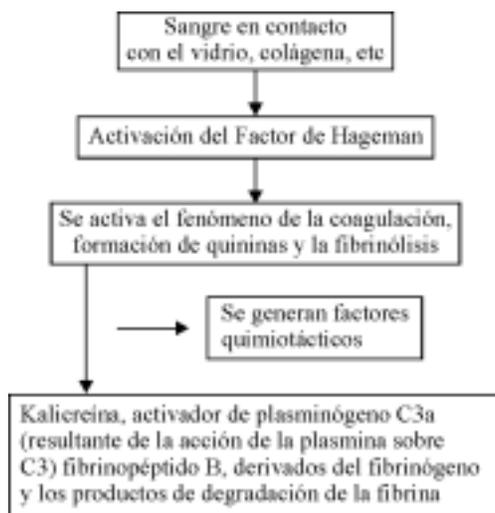


Fig. 2.29. Derivados de la activación del factor de Hageman.

de enzimas en las células endoteliales que sintetizan prostaciclina y, junto al interferón gamma (IFN γ), amplía la producción de NO.

- Mediante la expresión de ciertas proteínas de superficie, nuevas o en mayores cantidades, las células endoteliales se hacen adherentes a los leucocitos. Estas proteínas de superficie se nombran moléculas de adhesión. En este estado de adhesividad, el encuentro aleatorio de un leucocito circulante con una célula endotelial dará lugar al aumento del tiempo de estancia de los leucocitos en la superficie venular, lo cual sirve para aumentar la probabilidad de extravasación. La haptotaxis es el movimiento a favor de un gradiente de moléculas de adhesión.

Las citoquinas inducen diversas moléculas de adhesión de leucocitos sobre el endotelio vascular en los tejidos periféricos. El TGF- β 1 tiene actividad proinflamatoria en células endoteliales humanas y desempeña un papel importante en la regulación de la adherencia leucocitaria y extravasación.

Se han caracterizado tres moléculas de adhesión endotelial inducidas por citoquinas, que han demostrado ser importantes en el desarrollo de la inflamación inducida por Ag: la selectina E (llamada también molécula de adhesión leucocito-endotelio-1 o ELAM-1) es la primera molécula inducida por el FNT (aparece en 1 a 2 horas). En las vénulas de los tejidos periféricos, la selectina E media la unión inicial de los neutrófilos. En áreas de flujo sanguíneo, las interacciones mediadas por las selectinas E con los neutrófilos pueden dar lugar al movimiento de estos.

La molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) se induce algo más lentamente (inicio de 4 a 6 horas) y media la unión inicial de las células T de memoria y de otros leucocitos que expresan la integrina ULA-4. La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1 o CD₅₄) se induce en un momento parecido al de la VCAM-1 y es más importante para la trans migración de los leucocitos.

Los neutrófilos se unen, sobre todo, a la ICAM-1 a través de su Mac-1.

Estos cambios secuenciales en la superficie de la célula endotelial están producidos por citoquinas que conducen a la adhesión secuencial, primero de neutrófilo y después de linfocitos y monocitos.

- El FNT hace que las células endoteliales secreten quimoquinas como la IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1). Las quimoquinas secretadas se unen a los glucosaminoglicanos de la superficie celular, donde interactúan de forma preferente con leucocitos que se han unido a las moléculas de adhesión endotelial. Las quimoquinas aumentan la

afinidad del Mac-1 por la ICAM-1, transforman al leucocito de una forma redonda inmóvil a una forma migratoria plana y estimulan el movimiento de las células. Estos cambios desencadenan la extravasación de los leucocitos.

- El FNT, actuando junto al IFN- γ , hace que las células endoteliales cambien de forma y remodelen su membrana basal para que favorezcan el paso de macromoléculas y la extravasación de células; las células endoteliales varían de planas a redondeadas (altas), las que en la sección transversal hacen prominencia en la luz del vaso y la membrana basal se degrada.

El paso de macromoléculas plasmáticas, especialmente del fibrinógeno, es la base de la induración. El depósito de fibrinógeno (y de su producto de escisión, la fibrina), así como de fibronectina plasmática en los tejidos forma un andamiaje que facilita la migración de los leucocitos y su posterior retención en los tejidos extravasculares. El paso de plasma también sirve para reducir la fuerza separadora que imparte el flujo sanguíneo, lo que favorece la unión de los leucocitos al endotelio.

Una vez que los neutrófilos entran en los tejidos (primeras cuatro horas), mueren a los pocos días (son células de inflamación aguda).

La migración de leucocitos a los tejidos, esencial en las respuestas inmune e inflamatoria, tiene lugar a través de una serie de interacciones moleculares, entre las cuales las moléculas de adhesión desempeñan un papel fundamental.

Las etapas en la interacción neutrófilo-endotelio son:

- Rodamiento de neutrófilo. Marginación.
- Activación endotelial.
- Adhesión de leucocitos al endotelio.
- Extravasación de leucocitos.

La primera etapa es el rodamiento de los leucocitos sobre la pared endotelial, que da lugar a la marginación de esta. Este fenómeno está mediado por la interacción entre las selectinas P y E del endotelio y su contrarreceptor Sialo lewisx (Sle^x) del leucocito, y entre la selectina L del leucocito y adhesinas del endotelio como Gly CAM-1 (Fig. 2.30). También se induce su expresión como consecuencia de la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, FNT α , IL-8, etc). A continuación, una señal de activación (quimiotácticos, citoquinas) induce un cambio conformacional en los dominios extracelulares de las integrinas del leucocito, lo que da lugar a una adherencia más firme, mediada por LFA-1/ICAM-1 y VLA-4/VCAM-1.

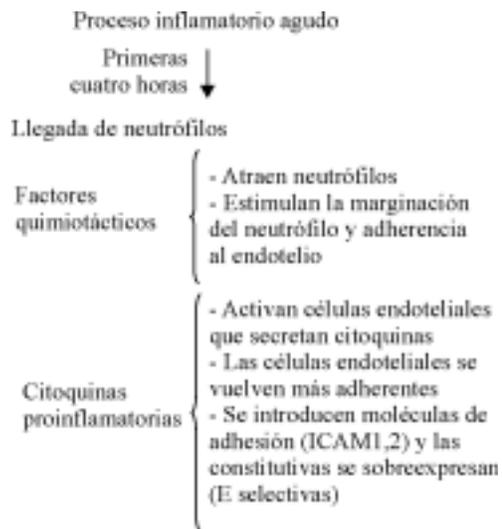


Fig. 2.30. Proceso inflamatorio agudo.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

La activación de los neutrófilos se induce por citoquinas como la IL-8, que es un potente quimiotáctico y activador de neutrófilos, producida por células endoteliales, neutrófilos y otras células como: monocitos-macrófagos, eosinófilos, células T, células NK, fibroblastos, keratinocitos, hepatocitos, astrocitos y condrocitos. La Il-1 provoca adherencia de neutrófilos a las células endoteliales y proteínas de matriz subendotelial, e induce la expresión de moléculas de adhesión LFA-1 en el neutrófilo (Fig. 2.31).

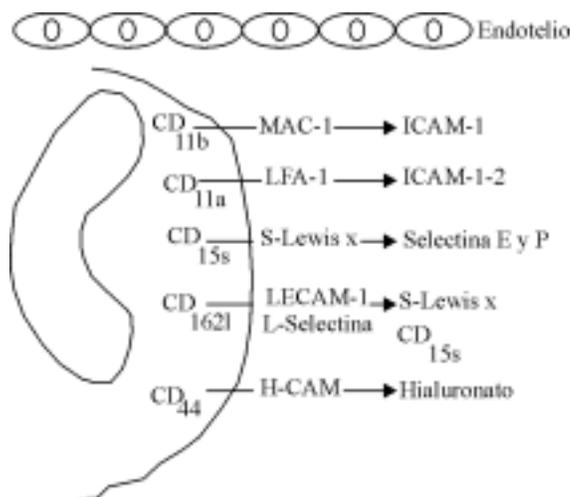


Fig. 2.31. Moléculas de adhesión que favorecen la unión de los neutrófilos al endotelio.

Los neutrófilos son o pueden ser atraídos al sitio de inflamación por diversas sustancias quimiotácticas como:

- Derivados del complemento (C'): C_{3a} , C_{5a} , C_{5b67}^- .
- Derivados de la activación del factor de Hageman, provenientes de la activación del sistema de coagulación, activación del sistema fibrinolítico o activación del sistema de las cininas, como son:
 - Kalicreína, activador de plasminógeno, fibrinopeptidos B, derivado del fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina.
 - Mediadores liberados por otras células como mastocitos, leucocitos y plaquetas, por ejemplo: factor activador de plaquetas (PAF), leucotrieno B₄ (LTB₄) y PDGF de crecimiento dependiente de plaquetas.
 - Otros: colágeno, GMPc, PGE₁, TXB₂ y un fragmento derivado de la fracción fc de la IgM.

Los factores quimiotácticos atraen a los neutrófilos y favorecen su adherencia al endotelio; las citoquinas (IL-8, FNT α) activan células endoteliales que, además de secretar citoquinas, expresan o sobreexpresan moléculas de adhesión. Todos estos factores conducen a la adherencia de los neutrófilos marginales al endotelio vascular, después ocurre la diapédesis y salen al espacio extravascular formando el exudado inflamatorio.

También estos factores estimulan el metabolismo oxidativo de neutrófilos y provoca una descarga selectiva de sus constituyentes lisosómicos (mieloperoxidasa), así como de los metabolitos reactivos de O₂ directamente sobre la superficie colágena. Los neutrófilos adherentes a ciertas superficies no fagocitables (superficies recubiertas con inmunocomplejos (IC), agregados de IgG o fragmentos opsónicos (C_{3b}) aumentan su metabolismo oxidativo provocando la desgranulación de neutrófilos por endocitosis inversa. (Fig. 2.32).



Fig. 2.32. Desgranulación del neutrófilo por endocitosis inversa.

La endocitosis inversa ocurre cuando:

- El neutrófilo se encuentra intravascularmente o en agregados inmunoglobulínicos depositados sobre superficies sólidas, por ejemplo, sobre membranas colágenas (no fagocitables). A esto se le denomina fagocitosis frustrada.
- El neutrófilo es estimulado por C_{5a} del C'.

Los neutrófilos se adhieren a estas superficies y descargan de manera selectiva sus gránulos junto con la membrana plasmática directamente al exterior, como si fuera una vacuola fagocítica, sin alterarse su viabilidad.

MECANISMOS INMUNITARIOS DE DAÑO HÍSTICO

La insuficiencia múltiple de órganos es una complicación común de la sepsis y el *shock* séptico. Como respuesta inicial a las endotoxinas se detecta, en la microcirculación, una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de neutrófilos activados; se activa el endotelio vascular; se producen varias citoquinas inflamatorias (FNT- α , IL-8, TGF- β 1, IL-6, etc.); se induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial; aumenta la adherencia de neutrófilos y plaquetas; se incrementan los niveles de moléculas de adhesión solubles (SELAM-1, S VCAM-1); se inducen mediadores (liberación de metabolitos reactivos de oxígeno altamente tóxicos) que dañan tejidos y órganos; y, como consecuencia de daño hístico (exposición de la colágena), se puede activar todo el

sistema de amplificación-activación del sistema de la coagulación, sistema de las cininas, sistema de C' y sistema fibrinolítico, todo lo cual podría terminar en una coagulación intravascular diseminada (CID) (Fig. 2.33).

DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Los neutrófilos y las citoquinas inflamatorias están implicados en el fenómeno isquemia-reperfusión.

El daño por isquemia ocurre cuando el suplemento de sangre a un tejido es suspendido, lo que causa infarto miocárdico, eventos trombóticos, etc. Este daño ocurre durante algunas cirugías y trasplantes de órganos.

Los tejidos pueden sobrevivir privados de oxígeno un corto tiempo, después del cual el tejido isquémico se convierte en necrótico. La restauración de sangre debía minimizar los daños, pero la reperfusión del tejido después de una trombosis conduce a aumentar la extensión del perjuicio. Esta lesión adicional (daño por reperfusión) se debe a la acción de los radicales libres liberados por el neutrófilo:



La actividad del neutrófilo está implicada en el daño por reperfusión. Los neutrófilos usan sus capacidades destructivas de radicales libres para atacar bacterias en el tejido reperfundido. En biopsias de tejido que han

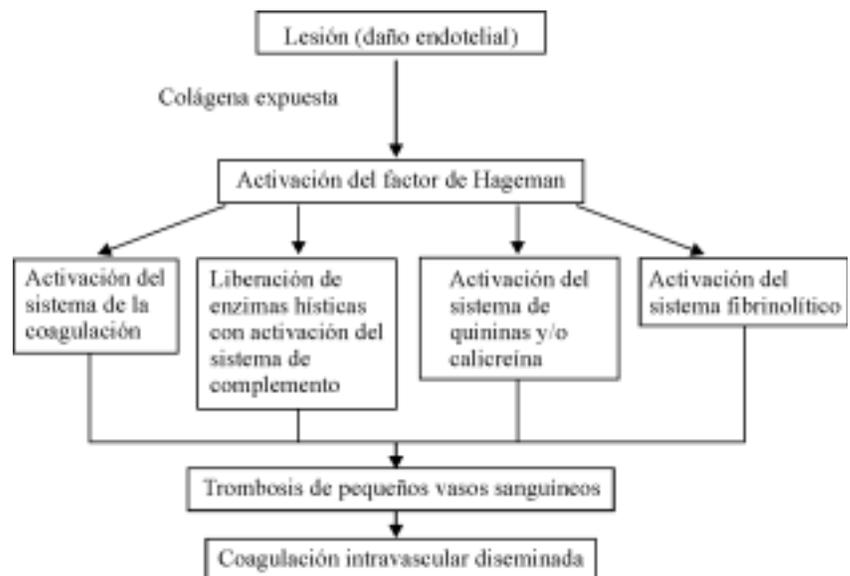


Fig. 2.33. Mecanismos inmunitarios del daño hístico.

sufrido isquemiareperfusión aparecen infiltrados de granulocitos mayormente neutrófilos y un incremento de estos en la circulación.

Los neutrófilos contribuyen a la isquemia cuando se acumulan en tal número que bloquean la microvasculatura.

La actividad de neutrófilos parece estar asociada con el daño endotelial y es parte de la respuesta inflamatoria, coordinado con la labor de las citoquinas inflamatorias y quimoquinas. En modelos animales de isquemiareperfusión se ha encontrado un aumento dramático de IL-1, IL-6 y FNT α en la reperfusión. El FNT- α y la IL-1 tienen su pico después de las dos horas de reperfundir el tejido y la IL-6 continúa subiendo a lo largo de las cuatro horas del período registrado.

Cuando grandes volúmenes de tejido son reperfundidos se desarrolla el síndrome de posisquemia. Este tiene muchos rasgos en común con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que ocurre en la sepsis, incluyendo el distrés respiratorio agudo y la insuficiencia de órganos, y esto está similarmente asociado con el ascenso de citoquinas inflamatorias en la circulación.

Las moléculas de adhesión son necesarias para la extravasación de neutrófilos, y muchos estudios han mostrado que estos se incrementan durante la isquemiareperfusión.

Las secuencias de eventos en el daño por isquemiareperfusión aparecen en la figura 2.34.

Al reperfundir un órgano isquémico, un fenómeno de los más característicos es la producción de una extravasación de fluido hacia el espacio intersticial, donde los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO) parecen representar un papel importante como mediadores de las alteraciones hísticas.

Recientes evidencias experimentales sugieren que el endotelio podría participar, de forma activa, en los fenómenos de formación de edema, al menos en circunstancias fisiopatológicas; de hecho, la contracción endotelial favoreciendo la extravasación de fluido representaría un papel relevante en el edema local producido por la inyección de histamina.

Los MADO liberados en cantidades masivas tras la reperfusión de órganos isquémicos, tienen la capacidad de provocar la contracción significativa de las células endoteliales (efecto independiente del calcio y dependiente de proteína quinasa al nivel de la microcirculación), lo que favorece la extravasación de líquido desde el compartimento intravascular hasta los tejidos, hecho que condiciona la aparición de edema.

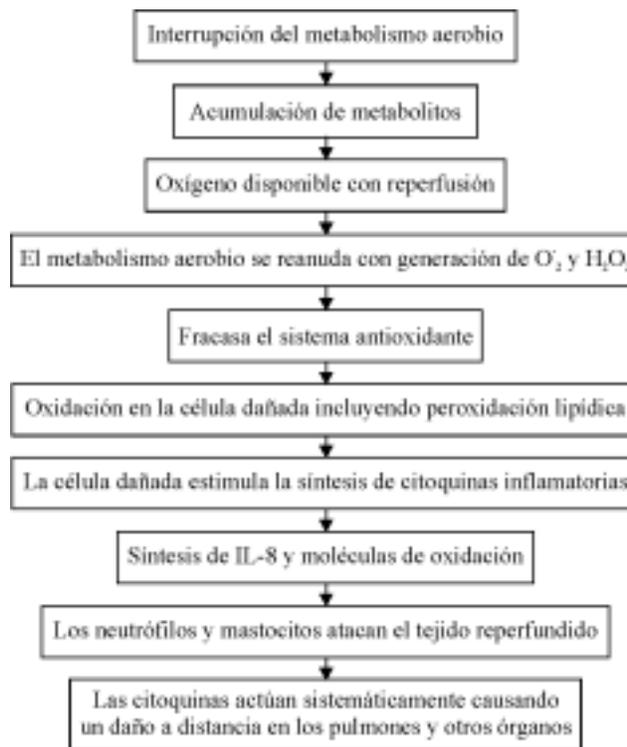


Fig. 2.34. Secuencia de eventos en el daño por isquemiareperfusión.

CONCLUSIONES

La interacción del neutrófilo y el endotelio es fundamental en la inflamación y la defensa del huésped. El reclutamiento endotelial directo de neutrófilos al sitio extravascular de la infección bacteriana resulta esencial en la defensa del huésped. El centro de esta respuesta es la regulación positiva por parte de bacterias o mediadores proinflamatorios del huésped, complementarios a moléculas de adhesión y a ligandos de neutrófilos y endotelio. La interacción de estas moléculas trae consigo la localización y adherencia de los neutrófilos circulantes a las células del endotelio, seguido por la activación de neutrófilos y su migración directa al sitio de la infección.

Los neutrófilos son imprescindibles en la fagocitosis y destrucción bacteriana (aclaración bacteriana), dado que sus productos pueden lesionar al huésped; las moléculas de adhesión tienen la importante función de concentrar la liberación de estos productos en el sitio de la infección, minimizando el daño innecesario del tejido no infectado.

En muchas infecciones, los mecanismos locales de defensa pueden ser inadecuados, entonces bacterias o productos bacterianos pueden entrar al torrente sanguíneo y provocar una respuesta inflamatoria genera-

lizada; si esta respuesta es excesiva puede resultar en sepsis y *shock* séptico con cambios hemodinámicos, daño a los tejidos y disfunción múltiple de órganos.

Muchos de los mediadores proinflamatorios que estimulan la expresión de moléculas de adhesión durante la localización de la infección se incrementan en el espacio intravascular en pacientes con sepsis y *shock* séptico; la sepsis se asocia con una amplia dispersión de las moléculas de adhesión de ambos, neutrófilos y endotelio, relacionados con una variedad de diferentes mediadores proinflamatorios activados y liberados durante la sepsis.

Estos mediadores proinflamatorios circulantes y diseminados, pueden provocar la adherencia de neutrófilos a las células endoteliales en tejidos no infectados y causar una respuesta inflamatoria en ese tejido, con lo que contribuyen al daño de órganos, que ocurre durante la sepsis y el *shock* séptico; en estas circunstancias, la inhibición de las moléculas de adhesión pudiera ser una meta en la terapia de la sepsis grave.

En el *shock* séptico, los lipopolisacáridos aumentan la expresión de ICAM-1 en células endoteliales y de MAC-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos, por lo que el bloqueo de CD11b/CD18 atenúa los daños inducidos por estos lipopolisacáridos. Por ejemplo, un ratón deficiente de ICAM-1 es resistente a los efectos letales de altas dosis de lipopolisacáridos.

En estudios preclínicos realizados, la administración de agentes que directamente inhiban las moléculas de adhesión o inhiban los mediadores proinflamatorios importantes, en la expresión de moléculas de adhesión, no ha sido beneficiosa en pacientes con sepsis.

Con deficiencia de la función de moléculas de adhesión, los pacientes incrementan el riesgo de infección y la capacidad de desarrollar sepsis y *shock* séptico.

Aunque las moléculas de adhesión pueden contribuir a lesionar el tejido relacionado con muchos mediadores proinflamatorios (por ejemplo, FNT- α), su efecto neto durante la infección es protector, tiene un papel más importante en la defensa del huésped y en la reparación del tejido.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Anatomía funcional de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas. *Inmunología celular y molecular* 1994;252-254.
- _____. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias por las células T. *Inmunología celular y molecular* 1994;300-302.
- Endo S, Inada K. Cytokines in surgical stress. *Nikken Geka Gakkai Zasshi* 1996;97(9):708-715.
- _____. Functional modification of vascular endothelial cells by cytokines in septic Shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;94(1):23-38.
- _____. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with multiple organ failure. *J Inflamm* 1995-96;46(4):212-219.
- Glauser MP. The inflammatory cytokines. New developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 1996;52(2):9-17.
- Granger DN, Korhuis AJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Physiology* 1995;311-332.
- Hack CE, Zeerleder S The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001, 29(7) Suppl: N21-7.
- Heemskerk AE. Renal function and oxygen consumption during bacteraemia and endotoxaemia in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(8):1586-1594.
- Ischemia/reperfusion injury. *Cytokine Bull* 1996;2:4.
- Kang YH, Brummel SF, Lee CH. Differential effects of transforming growth factor. beta 1 on lipopolipocharide induction of endothelial adhesion molecules. *Shock* 1996;6(2):118-125.
- Kolidinger R, Bahrami S. Comparison of endothelial activation during endotoxic and postrauma conditions by serum analysis of soluble E-selection in nonhuman primates. *J Lab Clin Med* 1996;128(5):515-519.
- Mc Cuskey RS. Microcirculation during endotoxemias. *Cardiovascular Res* 1996;32(4):752-763.
- Rodríguez-Pujol D, Duque I. Papel de las radicales libres en la fisiopatología renal. *Nefrología* 1995;15(S1):49-54.
- Rodríguez-Pujol D. Radicales libres y daño glomerular. *Nefrología* 1996;16(S3):29-34.
- Tamian F. Gut ischemia and mesenteric síntesis of inflammatory cytokines after hemorrhagic or endotoxic shock. *Am J Physiol* 1997;273(2Pt1):314-21.
- Thiel M. Expression of beta 2-integrins and L-selection on polymorphonuclear leukocytes in septic patients. *Eur Surg Res* 1997;29(3):160-175.
- Vogel P. Effect of plasma separation on serum induced granulocyte adhesion, and TNF-alpha leve in septic patients. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:379-385.
- Zanetti G. Sepsis and septic shock. *Schweig Med Wochenschr* 1997;127(12):489-499.

METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

M. MASJUÁN DEL PINO

Los eicosanoides, los cuales incluyen las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX) y los leucotrienos (LT), están entre los más potentes reguladores de la función celular en la naturaleza y son producidos por casi todas las células del organismo. Ellos actúan mayoritariamente como "hormonas locales", y afectan a las células que los producen o a células vecinas.

Participan en muchos procesos del organismo, particularmente en la respuesta inflamatoria que ocurre después de la infección o agresión. Esta respuesta es la suma de los esfuerzos del organismo para destruir al agente invasor y reparar el daño. Una expresión exagerada o inapropiada de la respuesta inflamatoria normal puede tener lugar en individuos que presentan reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Los eicosanoides también regulan la contracción del músculo liso, incrementan la excreción por el riñón de agua y sodio, y están involucrados en la regulación de la presión sanguínea. Con frecuencia sirven como moduladores; algunos eicosanoides estimulan, mientras que otros inhiben el mismo proceso; por ejemplo, algunos actúan como vasodilatadores (o broncodilatadores) y otros lo hacen como vasoconstrictores (o broncoconstrictores).

Son derivados de ácidos grasos poliinsaturados que contienen 20 átomos de carbono, los cuales se encuentran en las membranas celulares esterificados a los fosfolípidos de membrana.

FUENTE DE LOS EICOSANOIDES

El más abundante, y de ahí el más común, precursor de los eicosanoides es el ácido araquidónico (ácido

eicosatetraenoico, ω_6 , 20:4, $\Delta^{5, 8, 11, 14}$), un ácido graso poliinsaturado con 20 átomos de carbono y cuatro dobles enlaces. Está esterificado a la posición Sn-2 de los fosfolípidos localizados en la bicapa lipídica que forma la membrana plasmática de la célula. La concentración de ácido araquidónico libre es muy baja, de manera que el primer paso de su metabolismo consiste en su liberación de los fosfolípidos de membrana, catalizada por enzimas fosfolipasas. Ya que el ácido araquidónico no puede ser sintetizado de nuevo en el organismo, la dieta tiene que contenerlo o aportar otros ácidos grasos a partir de los cuales puede ser sintetizado; el precursor dietario para su síntesis es el ácido graso esencial linoleico, presente en los aceites vegetales.

El ácido araquidónico presente en los fosfolípidos de membrana es liberado de la bicapa lipídica como una consecuencia de la activación de las enzimas unidas a membrana fosfolipasa A_2 o C. Esta reacción enzimática se estimula en estados que pueden ser fisiológicos o patológicos.

Los estímulos específicos, fisiológicos, pueden ser hormonales (angiotensina, bradiquinina, epinefrina) o proteicos (trombina, complejo Ag-Ac). Los estímulos inespecíficos ocurren en condiciones patológicas, entre las que se encuentran el daño mecánico, la isquemia, los venenos activos sobre membranas y algunos ionóforos de calcio. La fosfolipasa A_2 es específica para la segunda posición de los fosfoacilgliceroles, el sitio de unión del ácido araquidónico a la mitad de los gliceroles. La fosfolipasa C hidroliza al inositolfosfato de los glicerofosfátidos de inositol, y genera un diacilglicérido que contiene ácido araquidónico. Este ácido es subsecuentemente liberado por la acción de otras lipasas.

Esteroides antiinflamatorios, tales como el cortisol, inhiben la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos por la fosfolipasa A2 y así bloquean la formación de los eicosanoides.

VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS DE LOS EICOSANOIDES

El sitio intracelular, en el cual las enzimas actúan para producir los eicosanoides, incluye un dominio especializado conocido como cuerpos lipídicos, que contienen todas las enzimas principales que generan los eicosanoides, y se forman rápido, en respuesta a determinados agentes (por ejemplo, FAP). Se considera que la compartimentalización de la formación de los eicosanoides en los cuerpos lipídicos provee un *pool* de ácido araquidónico que puede ser utilizado sin afectar otras funciones celulares.

Después que el ácido araquidónico se libera, es convertido en eicosanoides por una variedad de enzimas cuya actividad varía de un tejido a otro. Esta variación explica el porqué algunas células, como las endoteliales, sintetizan prostaglandinas E₂ e I₂, mientras que otras, como las plaquetas, sintetizan primariamente tromboxano A₂ y ácido 12-hidroxieicosatetraenoico (12-HETE).

Tres vías para el metabolismo del ácido araquidónico ocurren en varios tejidos. La primera de estas, la *vía de la ciclooxigenasa*, conduce a la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. La segunda, la *vía de la lipoxigenasa*, lleva a la síntesis de leucotrienos, HETEs y lipoxinas. La tercera vía, catalizada por el sistema citocromo P450, es responsable de la síntesis de epóxidos, HETEs y diHETEs.

Se sabe que existen reacciones del metabolismo del ácido araquidónico que generan radicales libres, por ejemplo, en la acción de las prostaglandinas sintasas son generados radicales libres.

VÍA DE LA CICLOOXIGENASA: SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS

Estructura. Estructuralmente, las prostaglandinas son ácidos grasos que contienen 20 átomos de carbono, incluyendo un anillo interno pentagonal insaturado. En adición a este anillo, presentan un grupo hidroxilo en el carbono 15, un doble enlace entre los carbonos 13 y 14, y varios sustituyentes en el anillo.

La nomenclatura para las prostaglandinas se hace asignando una letra mayúscula (PGE) que representa los posibles sustituyentes en el anillo; un subíndice con un numeral arábigo (PGE₁), referido a las series 1, 2 y 3, determinadas por el número de insaturaciones presentes en la cadena hidrocarbonada lineal, lo que es dependiente del ácido graso del cual deriva: ácido eicosatrienoico (1), ácido araquidónico (2) y ácido eicosapentaenoico (3); y para la familia PGF una letra griega en el subíndice (PGF_{2α}), que se refiere a la posición del grupo hidroxilo en el carbono 9.

La estructura de los tromboxanos es muy parecida a la de las prostaglandinas, excepto que ellos contienen un anillo de seis miembros, que incluye un átomo de oxígeno (oxano).

Síntesis. La reacción inicial es catalizada por la enzima ciclooxigenasa (dos enzimas diferentes COX1 y COX2), con lo que se origina PGG₂, la cual es inestable y se transforma, por una peroxidasa, en PGH₂.

El próximo paso es tejido-específico:

- PGH₂ puede ser reducida a PGE₂ o PGD₂ por isomerasas específicas. Posteriormente PGE₂ puede dar lugar a PGF_{2α}.
- PGH₂ puede ser convertida a tromboxano TXA₂, una reacción catalizada por TXA sintasa, enzima presente en alta concentración en las plaquetas.
- PGH₂ en el endotelio vascular, es convertida en la prostaglandina PGI₂ (prostaciclina) por la PGI sintasa.

La enzima ciclooxigenasa existe en dos isoformas: una es constitutiva y la otra inducida en los macrófagos como parte de la respuesta inflamatoria.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas, tales como la aspirina y el ibuprofeno, inhiben la ciclooxigenasa (y mantienen el metabolismo de los leucotrienos intacto). La aspirina inactiva, de forma irreversible, a la enzima por acetilación de un residuo de serina, esencial para el funcionamiento de dicha enzima, y su efecto solo cesa cuando nuevas moléculas enzimáticas son sintetizadas. El ibuprofeno inhibe por mimetismo de la estructura del sustrato (inhibición competitiva).

Inactivación de las prostaglandinas y tromboxanos. Prostaglandinas y tromboxanos son rápidamente inactivados; tienen una vida media de segundos a pocos minutos.

Las prostaglandinas son inactivadas por oxidación del grupo hidroxilo del carbono 15 a cetona, reducción del doble enlace en el carbono 13 y posterior β y ω

oxidación de la porción lineal, con lo que se producen ácidos dicarboxílicos que son excretados por la orina.

TXA₂ es rápidamente metabolizado a TXB₂, el cual no presenta actividad biológica.

VÍA DE LA LIPOOXIGENASA: SÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS, HETE Y LIPOXINAS

Estructura. Son moléculas lineales, a diferencia de prostaglandinas y tromboxanos que presentan un anillo. Se forman por incorporación de una molécula de oxígeno hacia el carbono de uno de los varios dobles enlaces del ácido araquidónico, formando un grupo hidroxiperóxido (-OOH) en estas posiciones.

Los ácidos hidroxiperóxieicosatetraenoicos (HPETE), en dependencia de la ubicación del grupo OH, pueden ser 5-HPETE, 12-HPETE o 15-HPETE. Estos, a su vez, son los precursores de los ácidos hidroxieicosatetraenoicos 5-HETE, 12-HETE y 15-HETE, respectivamente.

Los leucotrienos se forman a partir de los HPETE. Contienen tres dobles enlaces conjugados, aunque pueden tener más insaturaciones, lo cual es representado por el número arábigo. Cuatro de los leucotrienos son aminolípidos que contienen aminoácidos:

- LT C₄: contiene glutatión (γ glutamil-cisteinil-glicina).
- LT D₄: contiene cisteinilglicina.
- LT E₄: contiene cisteína.

Las lipoxinas son derivados trihidroxilados del ácido araquidónico.

Síntesis. El ácido araquidónico es sustrato de las enzimas lipoxigenasas, las que catalizan la incorporación de una molécula de oxígeno hacia el carbono de uno de los varios dobles enlaces del ácido araquidónico, y forman un grupo hidroxiperóxido (-OOH) en estas posiciones. Las lipoxigenasas pueden actuar sobre los carbonos 5, 12 o 15, variando de un tejido a otro. Por ejemplo, los leucocitos polimorfonucleares contienen 5-lipoxigenasa, las plaquetas son ricas en 12-lipoxigenasa y los eosinófilos contienen fundamentalmente 15-lipoxigenasa.

La síntesis de los leucotrienos comienza con la formación de los HPETEs. Este producto es reducido a su correspondiente metabolito hidroxilado, HETEs, o metabolizado para formar leucotrienos o lipoxinas. Los leucotrienos principales son formados por la 5-lipoxigenasa.

En leucocitos y mastocitos, 5-HPETE es convertido en un epóxido: leucotrieno A₄ (LT A₄). Otros leucotrienos funcionales son formados a partir de LT A₄ por dos vías posibles. En la primera, LT A₄ es convertido en LT B₄, un 5,12-hidroxi derivado. La segunda vía involucra la adición de glutatión reducido al carbono seis, para formar LT C₄. El glutamato es removido del glutatión en la mitad de los LT C₄ para formar LT D₄. Entonces, una dipeptidasa elimina el residuo de glicina para formar LT E₄.

Las lipoxinas son formadas por la acción de las 5- y 15-lipoxigenasa sobre el ácido araquidónico. Una serie de reducciones de los grupos hidroxiperóxidos resultantes, conduce a la formación de derivados trihidroxilados del ácido araquidónico, conocidos como lipoxinas.

VÍA DEL CITOCROMO P450: SÍNTESIS DE EPÓXIDOS, HETES Y DIHETES

Un tercer mecanismo para la oxigenación del ácido araquidónico involucra a la vía del citocromo P450. La actividad de las monosigenasas en el sistema microsomal rinde epóxidos, ciertas formas de HETEs (por ejemplo, ω-hidroxi derivados) y dioles (diHETEs). La actividad biológica de estos compuestos no ha sido determinada, pero algunos pueden alterar el tono de la musculatura lisa vascular, en parte por inhibición de la ATPasa Na⁺, K⁺. En la figura 2. 35 se resumen las vías metabólicas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS EICOSANOIDES

Los eicosanoides tienen una gran variedad de efectos fisiológicos, los cuales son por lo general iniciados a través de una interacción del eicosanoide con un receptor específico de la membrana plasmática de la célula diana. La unión del eicosanoide al receptor activa al sistema de la adenilato ciclasa-AMPC-proteína quinasa A (serie PGE, PGD, PGI) o causa un incremento de los niveles de calcio en el citosol de la célula diana (PGF_{2α}, TXA₂, endoperóxidos y leucotrienos).

En algunos sistemas, los eicosanoides parecen modular el grado de activación de la adenilciclasa en respuesta a otros estímulos. En estos casos, los eicosanoides pueden unirse a la subunidad regulatoria de la proteína G; si se unen a la subunidad estimuladora, el efecto del

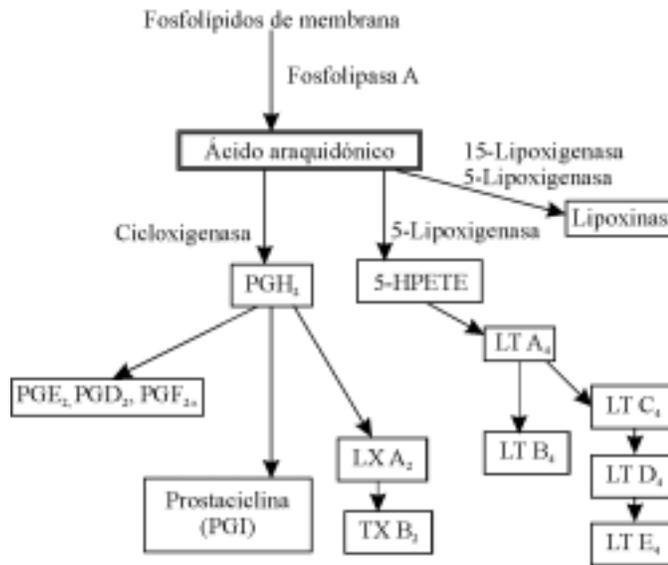


Fig. 2.35. Resumen de las vías metabólicas.

estímulo es amplificado; si, por el contrario, se unen a la subunidad inhibitoria, la respuesta celular al estímulo es reducida. Por medio de estas influencias sobre la activación de la adenilciclase, los eicosanoides contribuyen a la regulación de la función celular.

Algunos de estos efectos biológicos ocurren como resultado de acciones paracrinas o autocrinas. Una acción paracrina es la contracción de la musculatura lisa vascular causada por TXA_2 , liberado por plaquetas circulantes. Una acción autocrina está ejemplificada por la agregación plaquetaria inducida por TXA_2 , producido por las propias plaquetas.

ALGUNAS FUNCIONES DE LOS EICOSANOIDES

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico afectan una variedad de procesos fisiológicos, incluyendo la inflamación y la homeostasis.

Las prostaglandinas han atraído profundamente la atención porque causan grandes efectos cuando son administradas en dosis muy pequeñas. Además, presentan una asombrosa cantidad de acciones. Algunas de las acciones de las prostaglandinas se ejemplifican a continuación:

- PGI_2 , PGE_2 , PGD_2
 - Incrementan:
 - Vasodilatación.
 - AMPc.
 - Disminuyen:
 - Agregación plaquetaria.

- Agregación leucocitaria.
- $IL-1^a$, $IL-2$.
- Proliferación de células T.
- Migración de linfocitos.

- $PGF_{2\alpha}$
 - Incrementan:
 - Vasoconstricción.
 - Broncoconstricción.
 - Contracción de la musculatura lisa.

Pero, en general, entre esta amplia gama de acciones se ha reportado:

- Papel en la regulación de la capacidad del eritrocito de deformarse en su paso a través de los capilares.
- Disminución de la secreción gástrica ácida (particularmente PG de la serie E, por activación de la proteína G, lo que explica, en parte, la incidencia incrementada de úlceras pépticas en pacientes que toman drogas antiinflamatorias que inhiben la síntesis de PG).
- Alteración de los efectos o liberación de neurotransmisores.
- Luteólisis.
- Patogénesis de la fiebre y el dolor en la inflamación.
- Modificación de la respuesta pituitaria.
- Estimulación de la secreción de renina.
- Antilipólicas, etc.

Los tromboxanos incrementan la vasoconstricción, agregación plaquetaria, proliferación de linfocitos y broncoconstricción.

Las prostaciclina provocan vasodilatación y disminuyen la agregación plaquetaria.

Entre las acciones planteadas a *los leucotrienos* se encuentran:

- LTB₄
 - Incrementa:
 - Permeabilidad vascular.
 - Agregación leucocitaria.
 - IL-1, IL-2.
 - Proliferación de células T.
 - IFN γ
- LTC₄, LTD₄
 - Incrementan:
 - Permeabilidad vascular.
 - Broncoconstricción.
 - IFN γ .
 - Atracción de neutrófilos y eosinófilos.

Las lipoxinas inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y su adhesión, aumentan la adhesión de monocitos y estimulan la producción del anión superóxido en los leucocitos.

BIBLIOGRAFÍA

- Campbell MK. En: Biochemistry. 2nd ed. Harcourt Brace and Company, 1999.
- Companioni M. Ácido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. Rev Cubana Invest Biomed 2000; 14(1).
- Cotran. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Company, 1999.
- Marks DB, Marks AD, Smith CM En: Basic Medical Biochemistry. Lippincott Williams and Wilkins, 1996.
- Voet D, Voet JG, Pratt Ch. En: Fundamentals of Biochemistry. John Wiley and Sons, 1999.

RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO Y ESTRÉS OXIDATIVO

A. GUTIÉRREZ MAYDATA

Con frecuencia se ha empleado la expresión "paradoja del oxígeno" para hacer referencia a las funciones opuestas del oxígeno en organismos aerobios, pues mientras, por una parte, hace posible la generación de ATP en la fosforilación oxidativa mitocondrial, por otra genera intermediarios muy reactivos y altamente tóxicos, los llamados radicales libres de oxígeno.

Los radicales libres de oxígeno provocan daño oxidativo y se han visto implicados en la causa de más de cien enfermedades diferentes, entre las que se encuentran distintos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas y vasculares, diabetes y desórdenes neurovegetativos.

RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Un radical libre es toda especie química capaz de existir de manera independiente (de ahí libre) y que tenga uno o más electrones no apareados, lo que le confiere gran inestabilidad y por ello alta reactividad.

En la molécula de oxígeno se conocen, entre otros, los siguientes radicales libres:

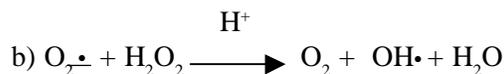
- OH[•] : radical hidroxilo.
- O₂^{•-} : ion superóxido.
- H₂O₂: agua oxigenada.
- ¹O₂: oxígeno *singlet*.
- RO₂[•] : radical peroxilo.

Radical hidroxilo (OH[•]). Es probablemente el más potente y devastador de todos. Se estima que más del 50 % del daño consecutivo a los radicales libres sea atribuido al OH. Esta especie tan reactiva tiene una

vida media estimada de 10⁻⁹, por lo que viaja solo unos pocos Angstrom antes de interactuar con otra molécula y dañarla; no hay sistemas enzimáticos capaces de detenerlo, por lo que los mecanismos de protección celular están dirigidos a evitar su formación.

Ion superóxido (O₂^{•-}). Consecuencia de la respiración celular, durante el estallido respiratorio en los macrófagos, como resultado del metabolismo de las drogas y de factores tales como el estrés psicológico y físico, y las radiaciones; se estima que su producción sea de 2 Kg al año en un sujeto de 70 Kg de peso corporal. Aunque la toxicidad del O₂^{•-} resulta limitada, es convertido en una variedad de especies más reactivas y destructivas, entre ellas al radical hidroxilo, su efecto más temido.

Agua oxigenada o peróxido de hidrógeno (H₂O₂). No es en realidad un radical libre y tiene poca toxicidad; sin embargo, a causa de su relativamente larga vida media (segundos) y su capacidad de atravesar las membranas celulares, tiene la posibilidad de distribuir el daño en grandes áreas, en particular porque en presencia de metales de transición (mayormente hierro y cobre) origina el temido radical OH, siguiendo las reacciones de Fenton (a) y de Haber-Weiss (b):



Oxígeno *singlet* (¹O₂). Es una especie reactiva de oxígeno con espines antiparalelos. Producido a altas presiones de oxígeno y por absorción de energía, origina

nuevamente oxígeno en su estado basal (O_2) con emisión de luz.

Radical peroxilo (RO_2^{\cdot}). Surge por oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares y lipoproteínas.

En la figura 2.36 se resumen los mecanismos de generación de radicales libres de oxígeno.

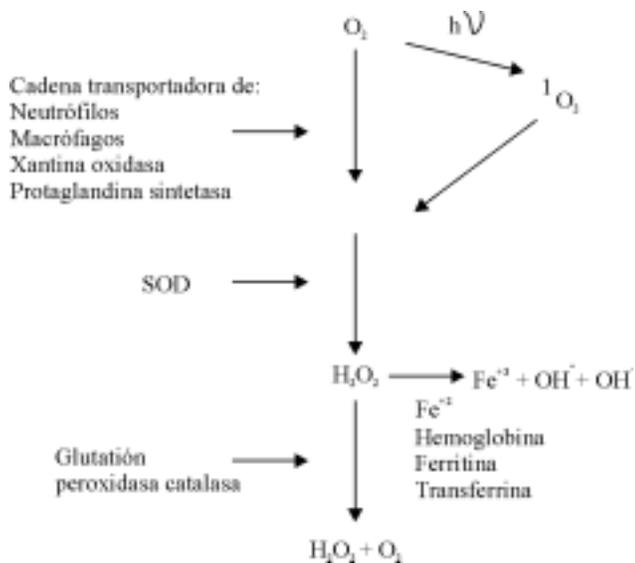


Fig. 2.36. Generación de radicales libres de oxígeno.

TOXICIDAD

Por su alta inestabilidad y reactividad, cuando los radicales libres de oxígeno colisionan con una biomolécula le sustraen un electrón, oxidándola y con ello la biomolécula pierde su función específica en la célula.

Si se trata de lípidos (ácidos grasos poliinsaturados), se dañarán las estructuras ricas en ellos, esencialmente las membranas celulares y las lipoproteínas. En el caso de las primeras, se altera su permeabilidad, lo que conduce al edema y la muerte celular. En el caso de las segundas, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituye uno de los mecanismos que participa en la génesis de la placa ateromatosa.

La oxidación de los lípidos por los radicales libres de oxígeno es una reacción de peroxidación en cadena, en la que un ácido graso, al oxidarse, se convierte en un nuevo radical (radical peroxilo, RO_2^{\cdot}) con capacidad de oxidar a otra molécula vecina, proceso que toma un carácter continuo, y que genera numerosos fragmentos y subproductos, algunos tóxicos como el malonaldehído (MDA), cuya determinación en tejidos,

plasma u orina es uno de los métodos empleados para evaluar la intensidad del proceso de peroxidación lipídica.

En el caso de las proteínas se oxidan preferiblemente los aminoácidos fenilalanina, triptófano, histidina y metionina. Como consecuencia aparecen entrecruzamientos de cadenas peptídicas y formación de grupos carbonilos, lo que explica su potente efecto tóxico, pues las proteínas cumplen numerosas funciones en el organismo: decenas de miles de enzimas regulan el metabolismo celular, otras son transportadoras iónicas de membranas, o actúan como receptores y mensajeros celulares.

Otro tipo de molécula dañada por los radicales libres de oxígeno es el ADN. El daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones, o la pérdida de la expresión o síntesis de una proteína por daño al gen específico.

Se han identificado aproximadamente 20 tipos de alteraciones oxidativas del ADN. La unión inespecífica de Fe^{+2} facilita la producción localizada de OH^{\cdot} (reacción de Fenton), y se originan daños que, como veremos, pueden ser reparados por la célula.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN

Los radicales libres de oxígeno y agua oxigenada se están formando constantemente en las células por medio de las vías metabólicas normales que tienen como sustrato al oxígeno. Las enzimas de estas vías reducen al oxígeno de una forma muy controlada y sin casi liberar intermediarios muy reactivos, ya que estos permanecen fuertemente unidos al centro activo de las enzimas hasta que las reacciones son completadas.

Las enzimas catalizadoras de reacciones que utilizan al oxígeno son las oxidasas y las oxigenasas.

Las oxidasas transfieren electrones al oxígeno, el que es reducido a H_2O o H_2O_2 . Las oxigenasas incorporan oxígeno al sustrato; las monooxigenasas incorporan un átomo de oxígeno y las diooxigenasas, dos.

La citocromo oxidasa, perteneciente al complejo terminal del transporte de electrones de la cadena respiratoria, es un ejemplo de oxidasa. La mayoría de las oxidasas en la célula están confinadas a las mitocondrias o peroxisomas, donde el H_2O_2 es removida por sistemas específicos.

Entre las oxigenasas tenemos a las enzimas del citocromo P450, una superfamilia de monooxigenasas estructuralmente relacionadas, que hidroxilan muchos compuestos fisiológicos, tales como esteroides y ácidos grasos, así como compuestos xenobióticos, por ejemplo, drogas y carcinógenos, para facilitar su excreción.

PRINCIPALES FUENTES DE ESPECIES

REACTIVAS DE OXÍGENO

MITOCONDRIA

Uno de los mayores sitios de generación de radicales libres en el organismo, particularmente de $O_2^{\bullet -}$, es la cadena mitocondrial transportadora de electrones al nivel de la *coenzima Q* (CoQ), uno de sus componentes. Aunque los radicales libres producidos por la citocromo oxidasa se mantienen muy unidos a la enzima, la forma reducida de la coenzima Q ($CoQH^{\bullet}$) está libre dentro de la membrana, y una interacción accidental entre $CoQH^{\bullet}$ y oxígeno termina en la generación de superóxido.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES Y MACRÓFAGOS

Especies reactivas de oxígeno se liberan durante la fagocitosis. La explosión respiratoria producida por los granulocitos en respuesta a agentes infecciosos y otros estímulos es una fuente importante del ion superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, hipoclorito (HOCL), óxido nítrico (NO) y otros radicales libres (Fig. 2.37).

En su membrana, los leucocitos tienen la enzima NADPH oxidasa, generadora de superóxido. Parte de este superóxido se escapa a los tejidos vecinos, en especial en los procesos inflamatorios crónicos, y en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico radical hidroxilo (reacción de Fenton).

La perpetuación del mecanismo de liberación de radicales por los neutrófilos durante la inflamación y la formación de inmunocomplejos puede explicar algunas de las características de los procesos que evolucionan con inflamación crónica como la artritis reumatoide.

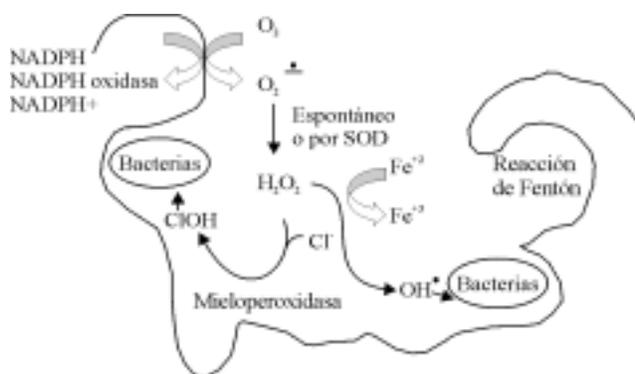


Fig 2.37. Invaginación de la membrana citoplasmática de los neutrófilos.

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

El fenómeno de isquemia-reperfusión está vinculado con la generación de radicales libres de oxígeno.

La restitución precoz del flujo sanguíneo a un tejido isquémico (infarto del miocardio, accidentes vasculares encefálicos, trasplante de órganos y traumatismos) es esencial para detener la progresión del daño celular derivado del menor aporte de oxígeno y nutrientes. Sin embargo, existen claras evidencias de que la reperfusión de un tejido isquémico pone en marcha una serie de reacciones que paradójicamente resultan en daño hístico y que tienen como fundamento la formación de radicales libres de oxígeno.

El mecanismo que explica la alta generación de especies reactivas de oxígeno en este proceso se basa en que durante la isquemia ocurre una reducción de la carga energética y el ATP se convierte en hipoxantina. En el momento de la reperfusión se origina una entrada de oxígeno, que al combinarse con la hipoxantina, y por acción de la xantinaoxidasa, da lugar a la formación de superóxido, agua oxigenada y radical hidroxilo, los que contribuyen directamente al daño hístico, al causar cambios oxidativos.

Además de los efectos citotóxicos directos, las especies reactivas de oxígeno tienen un efecto de atracción y adhesión de neutrófilos al tejido isquémico, que a su vez inducen daño celular al dirigir su arsenal citotóxico contra él (Fig.2.38).

Así los leucocitos han sido implicados en la patogenia de la isquemia-reperfusión en corazón, intestino delgado, músculo esquelético, cerebro, pulmón y riñón.

PEROXISOMAS

Otras fuentes de radicales libres son los peroxisomas, organelos del citosol muy ricos en oxidasas (que metabolizan ácidos grasos de cadena muy larga, aminoácidos y otros compuestos) y que generan H_2O_2 , la cual es depurada por enzimas específicas (catalasas) y transformada en H_2O .

METABOLISMO DE SUSTANCIAS XENOBIÓTICAS

El metabolismo de las sustancias xenobióticas genera especies reactivas de oxígeno.

Las sustancias químicas inducen lesión celular, a pesar de que la mayor parte no son biológicamente activas. Ello se debe a que la mayoría son lipofílicas y

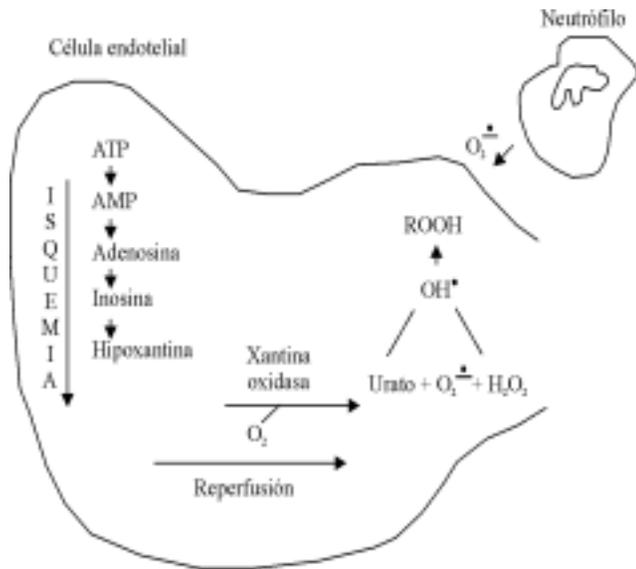


Fig. 2.38. Mecanismos de génesis de radicales libres en la isquemiareperfusión. Los neutrófilos generan también superóxido mediante la NADPH oxidasa frecuente en su membrana celular.

metabolizadas hacia metabolitos hidrofílicos para facilitar su excreción por la orina, bilis o heces fecales.

Este proceso incluye la adición a estos compuestos de grupos funcionales polares mediante reacciones de oxidación, llevadas a cabo por monooxigenasas como las del citocromo P450. Todas estas reacciones oxidativas pueden generar especies reactivas de oxígeno que explican, en parte, los trastornos derivados de su consumo debido al proceso de peroxidación lipídica que originan y, con ello, de necrosis celular.

SOBREVIVENCIA A PESAR DE LOS RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Las células tienen un grupo de mecanismos que las protegen contra el daño que ocurriría de la continua generación de radicales libres de oxígeno; a ese grupo de mecanismos se le denomina sistema antioxidante e incluye un número de enzimas y compuestos antioxidantes, la compartimentalización celular y los mecanismos de reparación.

Las enzimas actúan como barredoras superóxido y peróxido de hidrógeno. Los antioxidantes son en su mayoría vitaminas que pueden detener la cadena de reacciones iniciadas por los radicales libres. La compartimentalización celular permite el aislamiento de las especies y sitios vinculados a la generación de radicales libres de oxígeno del resto de la célula. Veamos en detalle algunos de estos mecanismos.

ENZIMAS BARREDORAS DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Hay enzimas barredoras de especies reactivas de oxígeno: las defensas enzimáticas contra especies reactivas de oxígeno incluyen a la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa.

Superóxido dismutasa. Elimina radicales superóxido. La dismutación del anión superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno por la SOD, es considerada la defensa primaria contra radicales libres de oxígeno, pues el superóxido constituye un fuerte iniciador de la cadena de reacciones oxidativas:



Existen diferentes isoenzimas en la célula para la SOD. En el citosol está presente la CuZnSOD, que contiene cobre y zinc en su composición, mientras que en las mitocondrias aparece la MnSOD, que posee manganeso. La actividad de la SOD se incrementa mediante inducción enzimática por agentes químicos o condiciones en las que aumente la producción de superóxido.

Catalasa. Forma parte del grupo de enzimas antioxidantes. El peróxido de hidrógeno, una vez formado por la SOD u otro proceso que lo origine, tiene que ser removido para evitar la generación del radical hidroxilo (reacción de Fenton). Esto se logra mediante su descomposición a agua y oxígeno a través de la catalasa y la glutatión peroxidasa (Fig. 2.39).

La catalasa se encuentra, principalmente, en los peroxisomas y, en menor extensión, en el citoplasma y la fracción microsomal de la célula. En las células granulomatosas, la catalasa sirve para

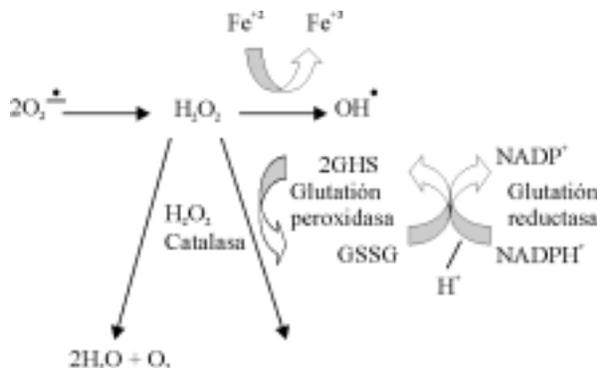


Fig. 2.39. Metabolismo enzimático del oxígeno.

proteger a las células del efecto de su propia explosión respiratoria.

Glutación reductasa y glutación peroxidasa. También eliminan peróxido de hidrógeno.

La glutación peroxidasa es uno de los principales medios del organismo para protegerse de daño oxidativo. Ella cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos formados a partir de los lípidos de las membranas celulares por la glutación, un tripéptido que contiene a la cisteína, aminoácido esencial que posee azufre en su estructura.

Los grupos sulfidrilos de la glutación sirven como donantes de electrones y son oxidados a la forma disulfuro (GSSG) durante la reacción. La célula tiene dos tipos de glutación peroxidasa, uno de los cuales requiere selenio para su actividad (lo que explica la importancia del selenio en la dieta) y actúa principalmente con hidroperóxidos orgánicos, como los producidos durante la peroxidación lipídica de las membranas.

Una vez que se forma el GSSG, este tiene que regresar a la forma sulfidrilo (2GSH) por la glutación reductasa. Esta última requiere electrones del NADPH, el que es generado por la vía de las pentosas.

COMPUESTOS ANTIOXIDANTES

Los compuestos antioxidantes son, en su mayoría, vitaminas.

Se considera como antioxidante cualquier sustancia que, en concentraciones normales, posea una mayor afinidad que cualquier otra molécula para interactuar con un radical libre, con lo que previene o retarda la oxidación de dicha molécula.

El antioxidante, al colisionar con un radical libre, le cede un electrón, entonces se oxida a su vez y se transforma en un nuevo radical libre, pero no tóxico; en algunos casos puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes. Entre ellos tenemos la vitamina E, la vitamina C y los betacarotenos, precursores de la vitamina A.

Vitamina E, antioxidante natural. La vitamina E (tocoferol) es el antioxidante más distribuido en la naturaleza. De carácter lipídico, actúa como un barredor de radicales libres, protegiendo en especial a las membranas y lipoproteínas contra la peroxidación lipídica; esta es su única función fisiológica totalmente demostrada.

Por su carácter vitamínico, el tocoferol es un nutriente esencial que no puede ser sintetizado por el organismo y debe ingresar a través de la cadena alimentaria; sus principales fuentes, de origen animal, son la mantequilla y el huevo, y, de origen vegetal, los

aceites de soya, el maíz, el maní, los granos enteros y los cereales integrales.

Ácido ascórbico, actúa en ambientes hidrofílicos. El ácido ascórbico (vitamina C), en contraste con la vitamina E, es hidrofílico y funciona mejor en los ambientes acuosos celulares. Como barredor de radicales libres puede actuar directamente con el ion superóxido, el radical hidroxilo, así como con varios hidroxiperóxidos lipídicos. Sin embargo, su principal papel como antioxidante es tal vez regenerar la forma reducida de la vitamina E y con ello garantizar su actividad antioxidante.

Fuentes de vitamina C se encuentran solo en alimentos de origen vegetal, particularmente en frutas frescas y crudas, vegetales de hojas verde intenso, tomates, pimientos, y algunas viandas como la papa, el boniato y la yuca.

Carotenoides, protectores de los lípidos contra la peroxidación. Los carotenoides son un grupo de compuestos relacionados con la estructura del betacaroteno, el precursor de la vitamina A. Aunque parte del betacaroteno es convertido en vitamina A en las células de la mucosa intestinal, los carotenoides son también absorbidos y circulan en la sangre en las lipoproteínas. Los carotenoides pueden proteger a los lípidos contra la peroxidación reaccionando con los radicales peróxido.

Se encuentran en frutas y vegetales amarillos o verde intenso, particularmente en la zanahoria, la frutabomba, el mango, la calabaza, la acelga, la espinaca, el perejil y el boniato amarillo.

OTROS COMPONENTES DEL SISTEMA ANTIOXIDANTE

A pesar de su extrema importancia, los compuestos y enzimas antioxidantes no son completamente efectivos para prevenir el daño oxidativo. Con el fin de contrarrestar las afectaciones que aún pueden ocurrir, se sintetizan una serie de enzimas removedoras y reparadoras para proteínas, lípidos y ADN ya afectado. Por último, como los niveles de especies reactivas de oxígeno pueden variar de tiempo en tiempo, los organismos son capaces de adaptarse a esas fluctuaciones, con la inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes, removedoras y reparadoras de daño.

Algunos oligoelementos también necesarios para el funcionamiento del sistema antioxidante. En el esquema del sistema antioxidante deben destacarse ciertos oligoelementos cuya incorporación al organismo es necesaria por constituir parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes, que son, por tanto, metaloenzimas. Estos oligoelementos son el cobre y el

zinc, que integran el núcleo activo de la CuZn/SOD, presente en el citosol; el manganeso, que compone la estructura de la Mn/SOD, situada en la mitocondria; y el selenio, que constituye el núcleo activo de la glutatión peroxidasa.

Por su parte, el hierro forma el núcleo de las catalasas. Es un agente también prooxidante, ya que cataliza la formación del radical hidroxilo (reacción de Fenton), por tanto, su exceso en el organismo no es una condición inocua. Existen varios estudios epidemiológicos que describen una relación directa entre los niveles de hierro plasmático (transferrina) y la incidencia de algunos tipos de cáncer del tubo digestivo y de enfermedad coronaria. El mecanismo consistiría en un aumento de la producción de radicales libres por el exceso de hierro que induce mutaciones y ateromatosis.

En cuanto a las fuentes, las mejores de zinc son los alimentos ricos en proteínas de origen animal, en particular las vísceras. Las del manganeso, dado que forma parte de la molécula de clorofila, están principalmente en alimentos de origen vegetal como cereales, legumbres y, en menor grado, en frutas.

Como fuentes de cobre se recomienda el germen de cereales y los granos enteros, crustáceos, moluscos e hígado; y para el selenio, además de los granos y cereales, la col, el ajo y la cebolla.

Las principales fuentes de hierro en la dieta son las carnes rojas, el hígado, los productos de sangre y pescado y, en menor escala, el huevo y los vegetales de hojas.

CONDICIONES QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO

Hasta ahora se ha podido apreciar que los radicales libres de oxígeno se forman, en condiciones fisiológicas, en proporciones controlables por los mecanismos defensivos celulares. En situaciones anormales, esta producción puede incrementarse de manera sustancial, hasta no poder ser contrarrestada por los mecanismos antioxidantes descritos, entonces se pasa al estado conocido como estrés oxidativo, en el cual hay un predominio de los factores prooxidantes, en relación con los antioxidantes, y con ello, de los efectos negativos de dichos radicales libres.

Los factores que llevan a esta situación de estrés oxidativo son, entre otros, los siguientes:

– Químicos:

- Aumento de metales pesados.
- Xenobióticos.

- Componentes del humo del tabaco.
- Drogas:
 - Adriamicina.
- Físicos:
 - Radiaciones ultravioleta.
 - Hiperoxia.
- Orgánicos y metabólicos:
 - Dieta hipercalórica.
 - Dieta insuficiente en antioxidantes.
 - Procesos inflamatorios.
 - Traumatismos.
 - Fenómeno de isquemia-reperusión.
 - Ejercicio extenuante.

El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (estrés oxidativo) provoca efectos tóxicos y genera afecciones, o está implicado en su patogenia como en la aterosclerosis, el transplante de órganos, la cirugía cardíaca, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la neuropatía alcohólica, las cataratas, el tabaquismo, la artritis reumatoide y los cánceres de diferentes localizaciones, que forman parte de una extensa lista en cuya mayoría el daño por radicales libres es secundario a la activación de los leucocitos, que, como ya se mencionó, constituyen una abundante fuente de generación de estas especies.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambrosone C B. Oxidants and Antioxidants in Breast Cancer. Antioxidants and Redox Signaling Vol 2 No. 4, 2000; 903-917.
- Broche Valle F, Peña Sánchez M, Céspedes Miranda E M. Bases Moleculares de la Hipertrofia Ventricular Izquierda, papel del Estrés Oxidativo. Rev Cubana Inv Biomed 1997; 16(2): 83-92.
- Estrés Oxidativo: la paradoja del oxígeno. Editorial. Rev Cubana Endocrinol 2000; 11(3): 139-142.
- García Triana B, García Morales O, Clapes Hernández S. Enzimas que participan como barredoras para eliminar radicales libres. Rev Cubana Invest Biomed 14(1).
- Gutteridge J M, Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants in the year 2000. A Historical Look to the Future. Ann NY Acad Sci 2000; 889: 136-147.
- Halliwell B. Antioxidant Defense Mechanisms: from the beginning to the end. (of the beginning). Free Radic Res 1999 Oct; 31(4): 261-272.
- _____. Antioxidantes En: Conocimientos Actuales de Nutrición. 7ma Ed. OPS-ILSI 1997;36-642.
- Poderoso J J, Boveris A, Cadenas E. Mitochondrial oxidative stress: a self-propagating process with implications for signaling casasesl Biofactors 2000; vol 11, Issue ½, 43-46.
- Rotstein OD. Oxidants antioxidants therapy. Crit Care Clin 2001; 17(1): 239-247.
- Russel J.R, Dun-Xian T, Osuna C, Gitto E. Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress. J Biomed Sci 2000; 7: 444-458.
- Zingg J M, Ricciavelli R, Azzi A. Scavenger Receptors and modified Lipoproteins: fatal attractions? IUBMB Life 2000; 49(5): 397-403.

ÓXIDO NÍTRICO

L. O. OLIVERA BACALLAO

El óxido nítrico (NO) se encuentra entre las 10 moléculas más pequeñas de la naturaleza, además de ser considerada la más liviana y el primer gas del que se tenga noticias como mensajero biológico en los mamíferos.

El endotelio vascular se encuentra formado por una monocapa de células que tapizan el interior de los vasos sanguíneos, de esta forma constituyen un tejido con una fisiología propia y una función esencial en la homeostasis vascular y la vasomotilidad.

Las células endoteliales son capaces de procesar las señales mecánicas (presión y rozamiento), químicas (O_2 y CO_2) y humorales (aminas, péptidos y nucleótidos), así como de traducirlas en ajustes compensatorios mediante la síntesis y liberación de numerosas sustancias biológicamente activas, entre ellas el NO.

El NO se descubre en 1980 por R. F. Furchgott, quien lo nombró, en ese entonces, por su acción principal: factor relajante derivado del endotelio (*endothelium derived relaxin factor* [EDRF]). En 1987, S. Moncada y L. J. Ignarro determinan la composición química y, por tanto, queda definido como monóxido de nitrógeno o, como más comúnmente se conoce: NO. Posteriormente, en 1992, es definida por la revista *Science* como la molécula del año; en 1998, por los estudios sobre el óxido nítrico, se le concede el premio Nóbel en medicina a tres científicos: R. F. Furchgott, L. J. Ignarro y F. Murad

PROPIEDADES, BIOSÍNTESIS Y CINÉTICA

Desde hace medio siglo se han identificado químicamente al menos siete óxidos de nitrógeno, cinco de

ellos bien conocidos, como el NO, el cual contiene un número impar de electrones y, debido a la presencia de este electrón no apareado, actúa como un radical libre biatómico muy tóxico, que puede participar en muchas reacciones como un oxidante débil o compuesto reductor (REDOX), donde se encuentran: catión *nitrosonium* (NO^+), NO y anión *nitroxyl* (NO^-) (Fig. 2.40).

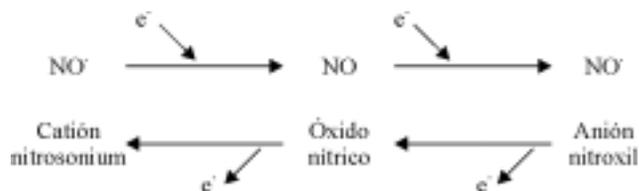


Fig. 2.40. Interacción del óxido nítrico con los aniones *nitrosonium* y *nitroxyl*.

En la naturaleza, el NO es abundante, se produce en forma natural por los organismos vivos del subsuelo, en la atmósfera durante las tormentas eléctricas y en el humo del tabaco. La actividad industrial incrementa la presencia de NO en la niebla creada por el humo no purificado de algunas instalaciones. También se libera en el aire durante los procedimientos de soldadura eléctrica por arco. Todas estas fuentes resultan contaminantes que contribuyen a reducir la capa de ozono de la atmósfera y son precursoras de las lluvias ácidas.

El NO es un gas hidrosoluble y liposoluble muy inestable, con una vida media corta de menos de 3 a 5 s en soluciones acuosas, debido a su reactividad espontánea con el oxígeno molecular para producir nitrito (NO_2) y nitrato (NO_3), los que son inactivos. Pero su vida biológica es menor de un segundo en los tejidos que contienen oxidantes biológicos y oxihemoproteínas.

Esta extrema labilidad química significa que no hay necesidad de mecanismos complejos de degradación enzimática o de recaptación para la inactividad de este compuesto, además es un gas muy difusible, gracias a lo cual puede pasar fácilmente a través de las membranas de las células musculares lisas.

El NO se genera debido a una familia multigénica de enzimas denominadas óxido nítrico sintasa (NOS), en la que hay cuando menos tres isoformas, dos de ellas denominadas constitutivas, siempre presentes en la célula, sintetizadas a una rapidez constante e independiente de la demanda fisiológica, y la isoforma inducible, sintetizada con lentitud cuando están presentes otros mensajeros celulares.

Dentro de las constitutivas son relevantes las isoformas de 160 Kda, presentes en las neuronas fundamentalmente, aunque también están en las glándulas suprarrenales, las plaquetas, los islotes pancreáticos y la mácula densa del riñón (NOS neuronal o NOS I); la otra isoforma de 135 Kda, presente en células endoteliales (NOS endotelial o NOS III); y la tercera isoforma, denominada inducible, de 130 Kda, formada por los macrófagos (en respuesta a las citoquinas) y presente en células del músculo liso vascular (NOS II).

La NOS es una proteína con abundante cisteína; de las 24 moléculas de este aminoácido, 16 permanecen en una posición fija entre las diferentes isoenzimas NOS, aisladas fundamentalmente del endotelio, los macrófagos y el cerebelo.

La NOS de origen cerebeloso guarda más similitud con la NOS del endotelio (60 %) que con la inducible (NOS II) del macrófago, por lo que parecen ser codificadas por diferentes genes; se puede agregar que el producto final de su estimulación es la liberación de cantidades distintas de NO con un efecto celular dife-

renciado, además de existir características independientes en cada una de estas enzimas (Tabla 2.19).

Esta subdivisión clásica de la NOS (constitutiva e inducible) tiene tendencia a convertirse en obsoleta, desde recientes observaciones en las que se ha comprobado que la isoforma constitutiva puede ser inducida en algunas circunstancias, y la isoforma inducible puede ser constitutivamente expresada en algunas células. Las futuras clasificaciones denotarán el tipo de célula donde en un inicio fueron descritas, así como su dependencia o no del Ca^{2+} .

Aunque la NOS tiene varios sitios de posible fosforilación, aún no está demostrado que este sea su mecanismo de activación. La NOS constitutiva neuronal puede ser fosforilada por la proteína quinasa II, dependiente de Ca^{2+} /calmodulina; por la proteína quinasa C y por la dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPc).

La fosforilación por la proteína quinasa C reduce la actividad de la NOS. La NOS constitutiva endotelial puede ser fosforilada y sufrir una translocación por la bradiquinina a esta última, un nonapéptido sintetizado por el organismo que es rápidamente destruido por la enzima quinasa II, la cual es idéntica a la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II, de ahí que inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) permitan la prolongación de la vida de la bradiquinina. Esta sustancia estimula la NOS dando origen al aumento de la tasa local de este óxido, lo que, por otro lado, explica parte de los efectos vasodilatadores, antihipertensivos y antihipertróficos de los IECA.

El NO es sintetizado a partir de la arginina, que es catalizada por la NOS, mediante la oxidación de un átomo de nitrógeno terminal de la mitad guanidina del aminoácido L-arginina, y se alcanza como producto intermedio la N^G -hidroxi-L-arginina, para obtener fi-

Tabla 2.19. Comparación entre la óxido nítrico sintasa constitutiva y la óxido nítrico inducible

Oxido nítrico sintasa constitutiva	Oxido nítrico sintasa inducible
Es citoplasmática	Es citoplasmática
Depende del calcio y la calmodulina	Independiente del calcio
Libera picomoles de NO en cortos periodos, en respuesta a la estimulación de receptores, y promueve, probablemente, la disminución de la contractilidad	Libera nanomoles de NO en respuesta a estímulos inmunológicos mediados por citoquinas (factor de necrosis tumoral α [TNF α], interleuquina 1 β [IL-1 β])
	Es inhibida por glucocorticoides
	Tiene un efecto citotóxico inotrópico negativo, demostrado en el <i>schok</i> endotoxémico

nalmente óxido nítrico y L-citrulina como coproducto. Durante esta reacción se requiere, además, la presencia de fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADPH) y oxígeno (O₂) como cofactor en ambos pasos (Fig. 2.40).

Además, en esta reacción, la NOS constitutiva como catalizador requiere del complejo Ca²⁺/calmodulina y de otros cofactores necesarios para la catálisis como:

- Tetrahidrobiopterina (H₂B).
- Flavina adenina dinucleótido (FAD).
- Flavina mononucleótido (FMN).
- Hemo.
- Zinc.

Todos ellos participan en la transferencia de electrones con el fin de lograr la compleja oxidación, con cinco electrones de la L-arginina para formar el NO y L-citrulina (Fig.2.41).

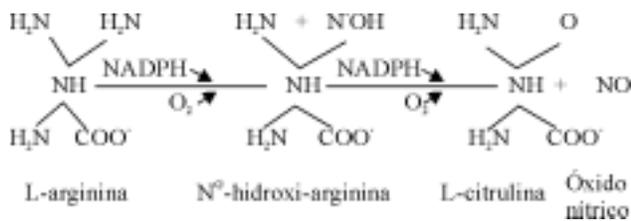


Fig. 2.41. Biosíntesis del NO a partir de la L-arginina.

Al nivel endotelial, varios agentes químicos presentes en la sangre (acetilcolina, bradiquinina, ATP, trombina, ionóforos de calcio, etc.), así como fuerzas mecánicas (flujo) y eléctricas (corriente), pueden actuar con receptores selectivos situados en la superficie de la membrana para promover la entrada de Ca²⁺ en el interior de las células endoteliales; no obstante, el principal y más potente estímulo para la formación de NO por el endotelio son las fuerzas de frotamiento (cizallamiento o *shear stress*) ejercidas por el flujo sanguíneo sobre la pared del vaso, esencialmente sobre la superficie endotelial.

Cuando el Ca²⁺ está dentro de la célula forma un complejo con la calmodulina que se fija a la NOS constitutiva. El oxígeno es uno de los diversos factores requeridos para la catálisis desencadenando todo el proceso que explicamos en la figura.2.40.

Una vez obtenido el NO al nivel de la célula endotelial, por sus propiedades gaseosas difunde con facilidad a través de las membranas hacia el interior de las células musculares lisas vecinas donde se puede

añadir cierta cantidad procedente de la acción de la NOS inducible sobre la L-arginina .

El NO forma un complejo con el hemo (Hem), unido a la guanilato ciclasa citoplasmática (GC), que produce la activación de la enzima (+) catalizando la conversión de guanilil trifosfato (GTP) en guanilil monofosfato cíclico (GMPc) y pirofosfato inorgánico (PPi) en presencia de ion magnesio (Mg²⁺).

El GMPc actúa como segundo mensajero intracelular para inducir la relajación del músculo liso vascular. Todo este complejo proceso, al nivel endotelial inicialmente, y su posterior acción sobre la célula muscular lisa, quedaría representado del modo en que aparece en la figura 2.42.

El NO también causa inhibición en la proliferación de las células musculares lisas, pero el papel desempeñado por el GMPc en esta acción no se encuentra totalmente aclarado; no obstante, haremos referencia a este aspecto más adelante.

Al nivel de la superficie luminal, el NO interactúa con las plaquetas y los leucocitos polimorfonucleares (PMN) para prevenir tanto la adhesión a la superficie endotelial como la agregación celular. Estos efectos del NO son mediados tal vez por el GMPc sintetizado en las plaquetas y en los polimorfonucleares.

La inactivación del NO puede estar dada por diferentes mecanismos, dentro de los que se destaca la oxihemoglobina (HbO₂), que puede catalizar la inactivación rápida del NO, principalmente en nitrato (NO₃) y formar metahemoglobina (metHb) en el proceso.



La hemoglobina inactiva al NO por secuestro y restringe su acción biológica a las células cercanas, lo que unido a su vida media tan corta debe producir efectos biológicos en sitios muy cercanos a su lugar de biosíntesis, efectos paracrino y autocrino. Además, otro de los mecanismos de inactivación natural del NO es su combinación con los aniones superóxidos (O₂⁻) con un efecto muy citotóxico, lo que da origen a peroxinitritos, los cuales son transformados en nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃).

Habitualmente, los aniones superóxidos son inactivados por la presencia de la enzima superóxido dismutasa (SOD), que desempeña el papel de protectora del NO, a través de la reacción:



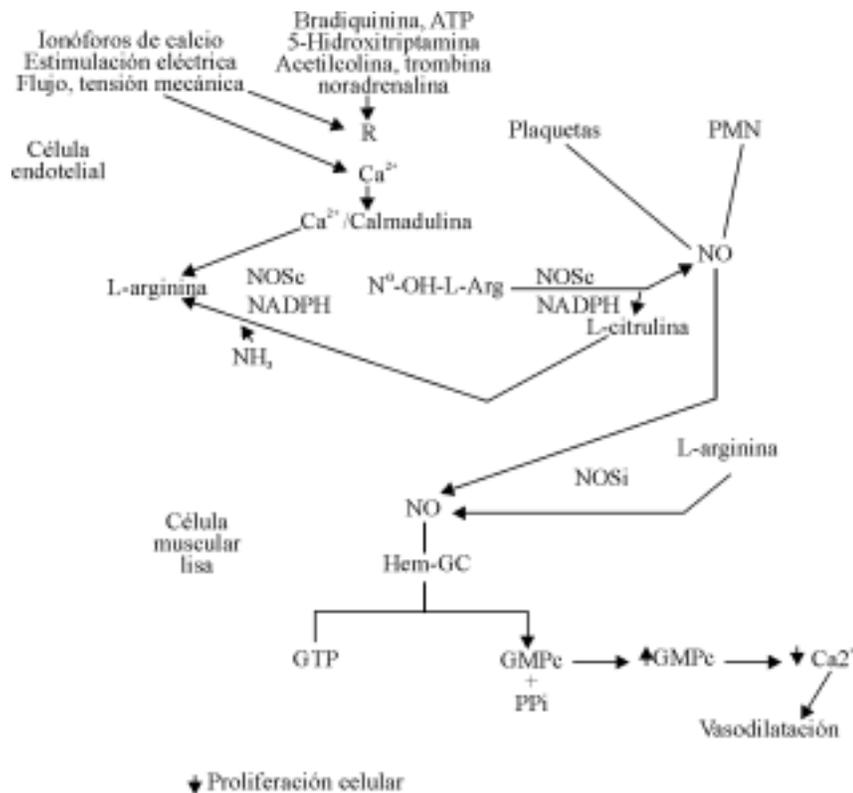


Fig. 2.42. Síntesis endotelial de NO y su acción vasodilatadora en la musculatura lisa.

La enzima SOD está presente en las mitocondrias y en el citosol. Hace pocos años se encontró una estrecha relación entre la presencia de SOD en estructuras neuronales y la enzima NOS constitutiva neuronal (NOS I); por ello se interpreta que tal asociación desempeña un importante papel como protector celular sobre los efectos del NO en presencia de aniones superóxidos.

Este papel protector puede ser significativo en la disfunción vascular, que sigue a la reperfusión posoclusiva, donde suelen ocurrir trastornos mediados por la alteración de la función relajante del endotelio debido a la existencia de superóxidos.

Los superóxidos interactúan con el NO y lo retiran de la circulación, por ello deben considerarse vasoconstrictores. Ellos son liberados por los fagocitos activos y, posiblemente, por los linfocitos y otras células relacionadas con la actividad inmune.

En concentraciones no muy altas, el óxido nítrico no solo se une y reacciona con el hierro en las proteínas, sino además, induce el desprendimiento de este fuera de la proteína, con la interrupción de la función enzimática y celular, provocando una inhibición de la síntesis de DNA por inhibición de la ribonucleótido reductasa. Esta reactivada con el hierro constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos por el cual el NO provoca citotoxicidad.

EFFECTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO

Los efectos del NO sobre el organismo se dividen en los propios de él (directos) y los producidos por compuestos derivados de él (indirectos).

EFFECTOS DIRECTOS

Los efectos directos sobre los metales son:

– Hierro hemínico (Hb):

- Activación de la guanilato ciclasa. Provoca vasodilatación, reduce la adhesión plaquetaria y leucocitaria, y traduce señales en el sistema nervioso.
- Inhibición del citocromo P450. Regula el metabolismo de los esteroides y eicosanoides; puede afectar la farmacocinética de un número de drogas, dentro de las que se ha determinado el metabolismo de sedantes y analgésicos.
- Activación/inhibición de la ciclooxigenasa. Modula la respuesta inflamatoria.
- Inhibición de las catalasas. Reduce el consumo de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), potenciando la citotoxicidad mediada por él.
- Inhibición de la citocromo oxidasa. Interviene en la regulación de la respiración celular.

- Inhibición de la NOS por un mecanismo de autorregulación negativo (*feed-back*). Es mucho más sensible la isoforma constitutiva que la inductiva, y de esta manera regula la síntesis de NO.
- Formación de complejos nitrosil-hemoglobina (NO-Hb). Produce trastornos en la capacidad de saturarse la Hb, aumenta la P50 y, por ende, afecta la oxigenación de los tejidos.

– Hierro no hemínico:

- Inhibición de la tromboxano sintetasa. Reduce la formación de leucotrienos proinflamatorios.

– Reacciones redox:

- Barredor de NO a través de la Hb, interviene en el catabolismo del NO y la formación de metHb.
- Reducción de la reacción de metales hipervalentes con radicales libres (peróxido de hidrógeno), con lo que disminuye el potencial oxidativo de estos, por lo que reduce el estrés oxidante.

– Grupos hierro-azufre (Fe-S):

- Inhibición de la aconitasa mitocondrial reduciendo la respiración celular.
- Inhibición de la aconitasa citoplasmática reduciendo la síntesis de ferritina; incrementa la síntesis del receptor de transferrina.

Los efectos sobre los radicales libres son:

– Efecto barredor de hidroperóxidos lipídicos reduciendo el estrés oxidativo.

EFFECTOS INDIRECTOS

La mayor parte, si no todos los efectos indirectos primeramente son consecuencia de una expresión de la NOS inducible y dependen de la reacción del NO con el oxígeno (O_2) y el anión superóxido (O_2^-), la que forma peroxinitritos ($ONOO^-$) y trióxido de dinitrógeno (N_2O_3) (Fig. 2.43).

Los efectos dependientes de los peroxinitritos son:

– Reacciones de oxidación:

- Peroxidación lipídica sobre los ácidos grasos poliinsaturados, lípidos de mielina y lipoproteínas de baja densidad (LDL), que provoca daño al nivel de las membranas, desmielinización y oxidación de las LDL.



Fig.2.43. Reacción del NO con el O_2 y el anión O_2^- .

– Reacción de nitritos:

- Inhibe la síntesis de prostaglandina I_2 , con la reducción de la antiagregación dependiente de prostaciclina y vasodilatación.
- Altera la estructura del citoesqueleto, por lo cual provoca desorganización en la arquitectura celular. Además, dependiente de la relación NO/ $ONOO^-$ existe un efecto proapoptótico.

Los efectos dependiente del N_2O_3 son:

– Sobre receptores específicos:

- Receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con un efecto neuroprotector.
- Receptor de los glucocorticoides con la reducción del efecto antiinflamatorio de los esteroides.

– Sobre canales iónicos:

- En el corazón y músculo esquelético activa los canales liberadores de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico; esto es considerado un mecanismo fundamental en la regulación de la fuerza del músculo estriado.

– Sobre el metabolismo proteico:

- Inhibe la glicólisis a través de su reacción con gliceraldehído fosfatodeshidrogenasa (GAPDH).
- Reduce el metabolismo del etanol por medio del alcohol deshidrogenasa.
- Disminuye la formación de ATP por vía anaerobia mediante la creatinín quinasa.
- Reduce la síntesis de poliamina por la ornitín descarboxilasa.

– Sistema de amplificación de señales:

- Inhibe la cascada de señales dependiente de la proteína quinasa C.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Sepsis. La sepsis y el *shock* séptico se asocian con la secreción de numerosas citoquinas, dentro de las cuales se encuentra el factor de necrosis tumoral α (TNF α), que constituye una de las piezas fundamentales en el papel que desempeña el NO en el *shock* séptico y las alteraciones que al nivel endotelial ocurren (Fig. 2.44).

En la etapa inicial de la sepsis, las endotoxinas y las citoquinas provocan una inhibición incompleta del NOS constitutivo, lo que determina un bloqueo de relajación vascular dependiente del endotelio.

Después de varias horas, tanto las endotoxinas como las citoquinas (TNF α , IL-1) inducen la expresión de la NOS inductiva con la consiguiente producción de cantidades elevadas de NO por períodos relativamente prolongados. Se ha comprobado que para una estimulación óptima de la enzima se requiere el efecto conjunto de varias citoquinas.

Aparato respiratorio. Sobre el árbol pulmonar tiene las siguientes propiedades, cuando es administrado por vía inhalatoria:

- El NO puede difundir dentro de la vasculatura pulmonar a regiones pulmonares ventiladas y causar relajación del músculo liso vascular pulmonar, con lo que disminuye la hipertensión.
- Como el NO es inhalado, el gas debe ser distribuido predominantemente en áreas alveolares bien ventiladas. La vasodilatación local en áreas bien ventiladas

puede mejorar la relación ventilación-perfusión y mejorar la oxigenación arterial en diferentes afecciones pulmonares.

- El NO tiene la capacidad de unirse a la hemoglobina y con rapidez ser inactivado, vía por la que se evita la vasodilatación sistémica.

Aparato cardiovascular. La disminución de la generación de NO y/o de su actividad desempeñan un papel importante en ciertas formas de hipertensión arterial y aterosclerosis.

En la aterosclerosis esto ocurre por varios mecanismos y en distintas etapas del proceso:

- En un estado precoz, el NO podría desempeñar un papel protector frente a la oxidación de las LDL, a través de su efecto antioxidante y con la inhibición de la expresión de ciertas moléculas de adhesión; de este modo, influye en el tráfico celular, sobre todo por reducción en la acumulación de monocitos-macrófagos de la subíntima.
- En un estadio más avanzado, donde la aterosclerosis va acompañada de migración y proliferación de células musculares lisas, fenómeno suprimido, *in vitro*, por el NO.
- En un estadio final, cuando en la placa de ateroma ya evolucionada, el óxido nítrico no protege frente a las complicaciones clínicamente manifiestas, gracias a sus efectos vasodilatadores y de oposición a la agregación de las plaquetas, quizás esta sea la causa por la que determinados pacientes no presentan una respuesta a los donantes de NO.

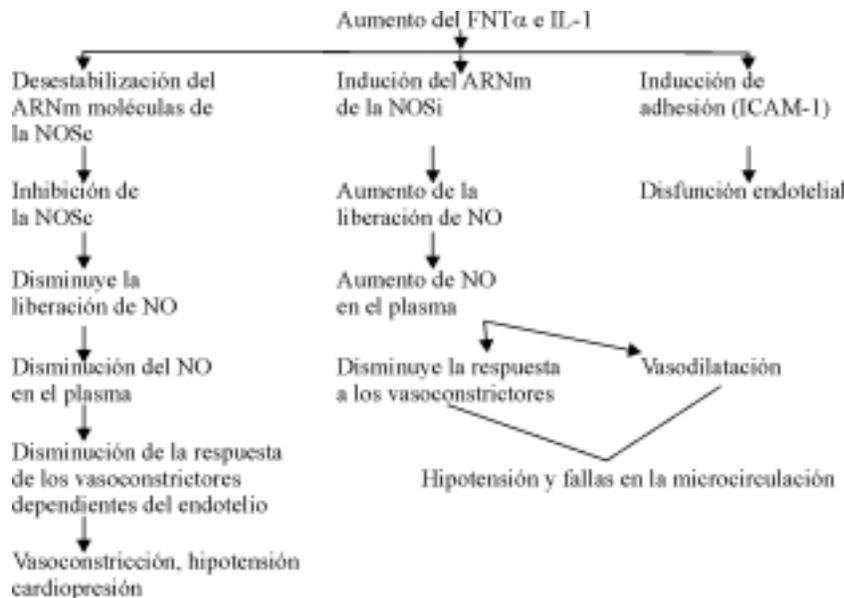


Fig. 2.44. Papel del NO en la sepsis.

Aparato renal. Los efectos renales inducidos por la disminución de NO son dependientes, en gran medida, del grado de reducción de NO alcanzado:

- Una ligera reducción del NO provoca un aumento en la reabsorción de sodio sin que se produzcan cambios de resistencia vascular renal o presión arterial.
- Cuando la reducción es moderada hay un incremento de la resistencia vascular renal con aumento de la reabsorción de sodio y un posterior incremento de la tensión arterial.
- Cuando la tasa basal de NO esta muy disminuida ocurre un incremento inmediato de las resistencias vasculares periféricas y, por lo tanto, hipertensión.

Todos estos cambios descansan sobre la base de una ingesta de sodio dentro de los niveles normales, porque con una ligera disminución de los niveles de NO se desarrollaría una hipertensión sal-sensible, en la que un incremento en la ingesta de sodio en tales condiciones provocaría un aumento significativo de la tensión arterial.

POTENCIAL TERAPÉUTICO

Establecer una separación entre las diferentes enzimas NOS y, a su vez, entre los efectos directos, de los cuales mayormente son responsables las isoformas constitutivas, y los efectos indirectos, de los que se encarga la isoforma inductiva, nos lleva al conocimiento de múltiples procesos fisiopatológicos en todo el organismo, y sobre esta división se encaminan las potencialidades terapéuticas en estudio en la actualidad de las diferentes afecciones:

- La sepsis constituye una de las principales causas de morbilidad en las unidades de atención al paciente grave, a pesar del gran avance farmacológico en el área de los antimicrobianos. La potencialidad de estrategias terapéuticas con el NO van encaminadas principalmente hacia cuatro vertientes:
 - La síntesis y caracterización de inhibidores específicos de la NOS inducible, que eviten su expresión con la liberación consecuyente de grandes cantidades de NO, reduciendo las alteraciones fisiopatológicas de enfermedades inflamatorias y el *shock* circulatorio por las vías señaladas.
 - Terapias encaminadas a limitar la acción o generación de especies reactivas del O₂ (peroxinitritos), y a favorecer los barredores de NO, peroxinitritos y superóxidos.
 - Aproximación a las células blanco de la acción de las especies reactivas del O₂, y detención o retardo del efecto citotóxico sobre ellas.
 - Combinación de las propiedades anteriores.
- En las afecciones respiratorias su uso es discutido y pendiente de ulteriores estudios que lo avalen dentro del arsenal terapéutico de enfermedades como el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), hipertensión pulmonar primaria, cirugía cardiovascular, en las que obtener una vasodilatación pulmonar sin repercutir sobre la sistémica es tan importante.
- Hipertensión arterial primaria y aterosclerosis. Ambos procesos responden a una alteración drástica del papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la regulación de la función vascular, con una producción basal de NO disminuida como factor vasodilatador de mayor importancia.

Los fármacos cardiovasculares que interfieren en la vía del NO resultarán muy eficaces en el tratamiento de afecciones como la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

- Annane D, Sanquer S, Seville V, Faye A, Djuranovic D, Raphael JC, et al. Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. *Lancet* 2000;355(9210):1143-1148.
- Arnal JF. Monóxido de nitrógeno y homeostasis circulatoria. *Rev Lat Cardiol* 1998;19:52-56.
- Cabrera SAA, Martínez RA. Hipertensión Arterial y deficiencia de Óxido Nítrico. *Rev Lat Cardiol* 1998;19:16-24.
- Carrillo-Esper R, Ramirez-Hernandez JM, Gargallo-Hernandez JJ, Hernandez-Vasquez R, Dominguez-Rodriguez MI, Aleman-Alarcon CE, et al. Inhaled nitric oxide: one modality in the treatment of ARDS. *Gac Med Mex* 1999;135(4):417-421.
- Cohen RI, Shapir Y, Chen L, Scharf SM. Right ventricular overload causes the decrease in cardiac output after nitric oxide synthesis inhibition in endotoxemia. *Crit Care Med* 1998;26:738-747.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Crine GJ, et al. The inhaled nitric Oxide in ARDS study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
- Feelisch-M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol.* 1998;358:113-122.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
- Ganong WF. Mecanismo de la regulación cardiovascular. En: *Fisiología Médica*. 15ª. ed. México: Editorial el manual Moderno, SA; 1996 p.653-667.

- González ChO, Luna OP, Molina HJ, Romero BJ, Lesprón RMC, Beltrán LU, et al. Óxido Nítrico y Anestesia. *Rev Mex Anest* 1994;17:73-80.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Bruns RE, Chauduri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:9265-9269.
- Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1992;258:1861.
- Leite-Moreira AF, Cerqueira-Gómez M. Importância do endotélio na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol* 1997;16:399-406.
- Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000;28(4 Suppl):N37-52.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:25-49.
- Lovesio C. Fisiopatología molecular de la sepsis. *Antib Terap* 1995;1:2-6.
- Palmer RMJ, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:523-526.
- Perry-JM; Marletta-MA. Effects of transition metals on nitric oxide synthase catalysis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1998;95:11101-11106.
- Shah AM. Paracrine modulation of heart cell function by endothelial cell. *Cardiovasc Res* 1996;31:841-867.
- Shoemaker WC, Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR. Lesión y muerte celular. En: *Compendio del Tratado de Medicina Crítica y Terapia intensiva*. 3ra. ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana. SA; 1998 p. 76-81.
- Srivastava-P, Hegde-LG, Patnaik-GK, Dikshit-M. Role of endothelial-derived reactive oxygen species and nitric oxide in norepinephrine-induced rat aortic ring contractions. *Pharmacol Res* 1998;38:265-274.
- Tiritilli-A. [Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO]. *Presse Med* 1998;27:1061-1064.
- Zimmerman JL, Hanania NA. Vasodilators in mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 1998;14(4):611-627.

APOPTOSIS

M. MASJUÁN DEL PINO

Durante mucho tiempo se pensó que la muerte de células, ya fuese continua o esporádica, y relativa a muchas o pocas de ellas, no podía derivarse más que de agresiones externas, del paso del tiempo o de la enfermedad. Poco a poco, el estudio de las fases iniciales de la vida fue desacreditando ese dogma.

El desarrollo embrionario se caracteriza por fenómenos espectaculares e incesantes de multiplicación, diferenciación y migración celulares, cuyos resultados son la transformación del huevo originario, una célula individual, en un organismo multicelular complejo. A pesar de ello, se da la aparente paradoja de que durante este período ocurren también episodios de muerte celular generalizada en ausencia de enfermedad, envejecimiento o agresión.

Las primeras observaciones de tales fenómenos se realizaron a finales del siglo XIX, aunque no se les concedió mucha importancia porque se consideraron consecuencia inevitable de los errores concomitantes con la enorme producción de células, característica del período embrionario. Pero resultaba ser un hecho que se repetía en todas las especies de organismos pluricelulares, afectaba a muchos órganos y se veía en las mismas zonas y en los mismos momentos, en todos los embriones de una especie similar.

Hace medio siglo que estos datos llevaron a los biólogos a pensar que la muerte celular formaba parte del programa normal de desarrollo embrionario, es decir, que se trataba de *una muerte celular programada*, hipótesis que planteaba numerosas interrogantes relativas a su posible función, mecanismos y regulación genética.

Aunque la mayoría de los eventos apreciables que definen la muerte celular programada quedaron co-

rroborados en los años 50 y se conocía su función en el desarrollo embrionario, la importancia de ella en el mantenimiento diario del organismo maduro seguiría sin reconocerse durante veinte años más.

Fueron el patólogo australiano John F.R. Kerr y sus colegas escoceses Andrew H. Wyllie y Alastair Currie quienes, en 1972, afirmaron que el mismo tipo de muerte celular, que era evidente durante el desarrollo, acontecía también en organismos maduros y durante toda la vida. Sugerían que, a diferencia de la necrosis, donde la célula es una víctima pasiva, esta forma de muerte es activa y requiere que una célula consuma energía en su propio ocaso.

Fueron ellos quienes, aconsejados por un colaborador, adoptaron el término griego *apoptosis* para distinguir este tipo de muerte celular de la necrosis. En griego clásico *apoptosis* significa *caerse como caen los pétalos de una flor o las hojas de los árboles en otoño*. Estas observaciones "durmieron en el limbo" durante más de una década.

En la actualidad se sabe que todas las células del organismo están programadas para su propia destrucción, y su pervivencia depende continuamente de la represión de tal programa, realizado por las señales del entorno. Los términos *apoptosis*, *muerte celular programada*, *muerte celular activa* o "*suicidio celular*" son usados para definir este modo particular de muerte celular caracterizado por un modelo específico de cambios en núcleo y citoplasma.

La pervivencia de las células del organismo parece depender de la recepción, continua o a intervalos regulares, de señales emitidas por otras células que impiden el desencadenamiento del programa suicida.

Semejante modo de funcionamiento vincula muy estrechamente el destino de cada célula con el organismo entero y permite que este pueda ajustar con rapidez el tamaño de sus poblaciones celulares, según sus necesidades.

Así, cuando ocurre una infección, aumenta de manera considerable el número de linfocitos, pero una vez dominada la situación vuelve a la normalidad mediante un "suicidio en gran escala", al que no escapan más que un pequeño número de linfocitos específicos encargados de garantizar la memoria inmunológica. El aumento y disminución regulares de distintos órganos recurren al mismo fenómeno.

La muerte celular programada permite, en fin, la eliminación de las células que se han tornado anormales y constituyen por ello un peligro para el organismo, ya sean células infectadas, con anomalías genéticas o en proceso canceroso.

El hecho de que una célula concreta perezca o continúe viviendo (*perviva*) depende, pues, de una combinación de factores internos -naturaleza de los genes expresados- y externos -señales recibidas. Determinadas señales aumentan la probabilidad de destrucción, mientras que otras la reducen.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

La muerte celular programada es completamente diferente a la necrosis.

La necrosis ocurre cuando una célula sufre un daño grave causado por agentes físicos, químicos o biológicos. Se describe como una muerte espectacular y catastrófica en la cual la membrana celular se pierde y el contenido celular sale hacia el exterior. Por lo general, se acompaña de inflamación, por lo que puede lesionarse el tejido normal vecino.

La apoptosis es completamente diferente. Millones de células mueren en el espacio de unas cuantas horas sin que provoquen inflamaciones ni lesiones de los tejidos en los que ocurre. Durante el desarrollo embrionario, por ejemplo, muere a diario casi un tercio de los timocitos, sin que el timo se resienta lo más mínimo. Es su carácter rápido y discreto lo que dificulta, a veces, la detección de la apoptosis.

La muerte celular programada comporta una serie de cambios característicos: las células afectadas reducen su volumen, pierden contacto con las células vecinas y desaparecen elementos de superficie especializados como las microvellosidades y las uniones célula-célula; aparecen ampollas -burbujas- en su

superficie; el retículo endoplasmático se dilata y las cisternas dilatadas se fusionan con la superficie celular; a diferencia de la necrosis, las mitocondrias mantienen su estructura normal; la cromatina se condensa en los extremos del núcleo, los poros nucleares desaparecen y el nucléolo se disocia hasta que estos cambios llevan a la fragmentación del ADN en oligonucleosomas.

Por último, ocurre la fragmentación celular, que origina fragmentos encerrados en membranas, llamados *cuerpos apoptóticos*. Estos cuerpos son el blanco de fagocitosis inmediata, ya sea por macrófagos presentes o por otras células adyacentes. Los cuerpos apoptóticos ingeridos por otras células sufren un proceso dentro de los fagosomas, que es estructuralmente similar al que ocurre en la autólisis *in vitro* de células íntegras. Las enzimas lisosomales desempeñan un papel importante en la degradación posterior de los cuerpos fagocitados. De esta manera son reducidos de forma rápida a cuerpos lisosomales.

Algunas células que sufren muerte celular programada no se eliminan. Hoy sabemos que persisten largo tiempo, si no lo hacen indefinidamente. Este es el caso del cristalino del ojo, formado por las carcasas de células que sustituyen la mayor parte de su citoplasma por la proteína cristalina cuando mueren. También los queratinocitos se generan a partir de precursores de una capa más profunda de la piel, y después emigran hacia la superficie y mueren por el camino. Su contenido es reemplazado por queratina y adquieren una cubierta que repele el agua. Estas células muertas constituyen la capa protectora externa de la piel hasta que caen, reemplazadas por otros queratinocitos.

"SUICIDIO CELULAR"

Inicio. El proceso comienza cuando una célula recibe una señal externa o interna y esa señal se trasmite a través de una serie de intermediarios o transductores de señales a los agentes de destrucción (proteasas), que se activan en respuesta a la señal. Las proteasas dañan a las células de muchas maneras posibles, atacando su entramado estructural o activando enzimas que disgregan la cromatina.

Armas suicidas. En todos los tipos celulares y organismos pluricelulares estudiados, las armas suicidas son enzimas que degradan proteínas: cisteinproteasas del tipo interleukin 1-*converting enzym* (ICE). La familia de las proteasas ICE humanas cuenta, por lo menos, con seis miembros: ICE, CPP32, ICH1, ICH2, MCH2 e ICE rel III. Parecen poder actuar de diversos

modos: individualmente, de manera conjunta y de forma sucesiva; puede que alguna ejerza efectos activadores o inhibidores sobre otras. No todas las células del organismo contarían con una dotación completa, en dependencia de su participación en el "suicidio" del tipo de población celular.

Son muchas las cuestiones que se ignoran: cuáles son las proteínas que segmentan; si son el instrumento último de ejecución o lo que hacen es poner en marcha algún otro tipo desconocido de maquinaria letal; si realizan otra función; si todos los miembros de la familia son igualmente importantes.

Señales que gobiernan el "suicidio celular". A pesar de que todas las células tienen la misma maquinaria letal, las señales que llevan a la autodestrucción de unas y otras pueden ser distintas. La facilidad y rapidez con que se activa el programa mortal puede variar también de un tipo celular a otro y de un estado de desarrollo a otro en una misma célula. Y una célula concreta puede ser sensible a varios tipos de señales inductoras. En la mayoría de los casos se desconocen las cadenas de interacciones o rutas de señales que intervienen en el proceso. Tampoco se ha avanzado en el desciframiento de las moléculas que activan de manera directa a las proteasas.

De estas señales que gobiernan la apoptosis analizaremos:

- Los factores de pervivencia.
- La expresión de protooncogenes.
- La expresión de moléculas de superficie.
- Oxígeno, radicales libres y ceramida.

Factores de pervivencia. La ausencia de factores de crecimiento y de algunas hormonas provoca el "suicidio celular". Este es el caso de la interleuquina-2 para los linfocitos T, de los antígenos para los linfocitos B, de la interleuquina-5 para los eosinófilos, del factor de crecimiento nervioso para las neuronas, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas para las células de la glía, de la desaparición de hormonas esteroideas para las células de la mama. Pero el factor de pervivencia mejor caracterizado es el Bcl-2, abreviatura de B-célula-linfoma/leucemia 2, gen descubierto en 1988.

Bcl-2 es miembro de una familia de genes caracterizada por homología de los dominios BH1 y BH2. Desde 1993 se conocen seis integrantes del grupo: Bcl-2, Bcl-XL, Bax, Bad, Bag y Bak. La mayoría de ellos tienen efectos antagonistas; algunos como Bcl-2 y Bcl-XL favorecen la pervivencia, mientras que otros como Bax ayudan al "suicidio".

Estas proteínas antagonistas se enlazan unas con otras; su abundancia es relativa, lo que determina el umbral del desencadenamiento del "suicidio". No se sabe si Bcl-2 y Bcl-XL son inhibidores del "suicidio", cuyo efecto es bloqueado por Bax, o si Bax es un inductor del "suicidio", cuyos efectos bloquean Bcl-2 y Bcl-XL.

Bcl-2 es una proteína integral de membrana de 26 kd, que se encuentra dentro de la célula en la membrana mitocondrial externa, la membrana perinuclear y el retículo endoplasmático liso.

El modelo actual de Bcl-2 y apoptosis plantea que la concentración de proteína intracelular decide si la célula muere (por ejemplo, altos niveles de Bax) o no (por ejemplo, altos niveles de Bcl-2 y Bcl-XL).

Se sabe poco de cómo las proteínas codificadas por los genes de la familia Bcl-2 bloquean la apoptosis. Parecen tener actividad antioxidante; recogerían a manera de "basurero" los radicales libres que, o bien median la activación de las proteasas o intervienen en la cascada de las reacciones destructoras que estas proteasas ponen en marcha.

Expresión de protooncogenes. Los protooncogenes son genes normales cuyos productos están involucrados en varios sitios celulares en la regulación del crecimiento y diferenciación celulares. Muchos actúan como factores de transcripción regulando la expresión de otros genes.

Dos de los genes más frecuentemente estudiados son c-fos y c-myc. Ambos están en la categoría de genes inmediatos.

Los productos de estos dos oncogenes celulares actúan en el núcleo como proteínas reguladoras de la transcripción. La proteína fos es un componente que regula la transcripción del gen de interleuquina-2. La proteína myc puede ser requerida para la iniciación de síntesis de ADN, probablemente por regulación transcripcional de otros genes.

Resulta sorprendente que estos sucesos de multiplicación celular desencadenen el "suicidio celular", pero *la célula receptora de las señales de multiplicación se autodestruye si no recibe con anterioridad o a tiempo señales de pervivencia*, lo que determina la expresión de genes del tipo Bcl-2. Cuanto más implicada esté una célula en la vía de multiplicación celular, tanto más necesita de estas señales para no aniquilarse. Tan rígido control de la multiplicación celular es uno de los principales mecanismos para evitar el desarrollo del cáncer.

Expresión de moléculas de superficie. Dos familias de receptores de superficie celular están integradas al control de la pervivencia y muerte celular

programada de las células del sistema inmune: la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (FNT-R) y la familia CD28/CTL A4.

Miembros de la familia del FNT-R. Los miembros de la familia del FNT-R unen una colección relacionada de ligandos (familia de FNT) que pueden inducir o inhibir muerte celular. Esta familia de moléculas de superficie celular desempeña un papel central en el control apoptótico en el sistema inmune.

Los miembros de la familia incluyen a: FNT-R1, FNT-R2, Fas, CD40, CD30, CD27 y 4-1BB. Las señales recibidas por la vía de estos receptores en muchos casos promueven pervivencia celular. Sin embargo, dos miembros de la familia: Fas y FNT-R1 tienen una única cola intracitoplasmática -el dominio de la muerte- a través de la cual una vía de muerte celular programada puede ser iniciada por interacción receptor superficie celular-ligando.

FNT-R1 y FNT-R2 compiten por la unión de un grupo de ligandos, incluyendo FNT- α (caquectina) y FNT- β (linfotoxina), y median una plétora de respuestas celulares a estas citoquinas. Ambos receptores están ampliamente expresados y tienen dominios extracelulares relacionados. Sin embargo, los dominios intracelulares de los dos receptores no están relacionados, lo cual sugiere que la vía de señales de los receptores son distintas. En el sistema inmune, FNT-R1 es, primariamente, responsable de la citotoxicidad inducida por FNT, mientras que FNT-R2 estimula tanto la proliferación como la activación de los linfocitos.

La molécula Fas se encuentra en la membrana de muchos tipos celulares, en especial cuando se infectan o activan. En condiciones de normalidad, los linfocitos T solo fabrican proteína Fas funcional si llevan activos varios días. Cuando se produce el reconocimiento antigénico, las células T fabrican ligando Fas (Fas-L). El ligando de estas células puede acoplarse con las moléculas Fas que ellas mismas portan y activar así el programa letal.

El ligando Fas desempeña un papel importante en sitios de privilegio inmune, como el ojo y el testículo. Datos recientes han mostrado que la expresión de Fas-L en estos tejidos es alta y sugieren que tal expresión puede prevenir el daño causado a estos tejidos por células T activadas.

CD40 es un miembro de la familia de FNT-R expresado sobre los linfocitos B activados y desempeña un papel integral en la inmunidad humoral dependiente de células T. El ligando CD40 (CD40-L) es expresado en células T auxiliares (T_H), y la interacción entre CD40 y CD40-L está implicada no solo en la prevención de la

apoptosis de células B activadas, sino también en la proliferación regulada de células B y en la generación de células B de memoria.

Receptores CD28 y CTL A4. Los receptores CD28 y CTL A4 no están relacionados con la familia FNT-R. Cada uno de estos receptores une, por lo menos, dos ligandos: B7-1 y B7-2.

La unión a CD28 aumenta marcadamente la producción de interleuquina-2 y la proliferación de células T, resultante del compromiso del receptor de células T (TCR). Hay una estrecha correlación temporal entre la pervivencia mediada por CD28 y la concentración intracelular de Bcl-XL.

La expresión en la superficie celular de CTL A4 está inducida por la activación de células T. El compromiso de TCR y CTL A4 induce apoptosis.

Recientemente se ha identificado un grupo de proteínas citoplasmáticas y proteínas unidas a membrana que actúan como transductores de señales y modificadores de la respuesta que originan estos receptores.

Las proteínas TRAF son un grupo de proteínas relacionadas que interactúan con los dominios intracelulares de los miembros de la familia FNT-R. Tres proteínas TRAF han sido identificadas. TRAF1 y TRAF2 forman un complejo con FNT-R2, TRAF2 contactando directamente al receptor y TRAF1 uniéndose solamente en presencia de TRAF2. TRAF1 y TRAF2 presentan una región C-terminal conservada, la cual es necesaria para la unión al receptor. Recientemente se ha reconocido otro miembro de la familia TRAF: la proteína CRAF1, que interactúa con el dominio intracelular de CD40. CRAF1 es estructuralmente análoga a TRAF2.

Han sido identificadas tres proteínas que presentan dominios de muerte capaces de heterodimerizarse con Fas, FNT-R1, o ambos. Dos de estas proteínas, FADD (o MORT1) y RIP, interactúan con Fas y, más débilmente, con FNT-R1, mientras que la tercera, TRADD, interactúa con FNT-R1, pero no con Fas. La sobreexpresión de cualquiera de estas tres proteínas promueve apoptosis.

En resumen, FNT-R1 y Fas interactúan, a través de su dominio C-terminal, con las proteínas citoplasmáticas TRADD, FADD y RIP, con lo cual inician la vía de señales letales que finalmente resulta en apoptosis.

Varios factores tienen efectos inhibitorios sobre esta vía, incluyendo las moléculas FNT-R2 y CD40, que interactúa con miembros de la familia TRAF, y la molécula CD28, que inhibe la muerte celular por incre-

mento de la expresión de Bcl-XL. Las señales a través de los receptores CD28 y CTLA4 son dependientes de la unión al receptor de células T.

Oxígeno, radicales libres y ceramida. Otro mediador de la muerte celular es el oxígeno. La sugerencia de que Bcl-2 puede actuar como antioxidante, así como los datos que demuestran que los antioxidantes pueden proteger a las células de la apoptosis, sugieren que el oxígeno puede ser un componente esencial en muchas vías letales.

Los radicales libres son mediadores de la apoptosis. Las células T mantienen en su citoplasma un delicado equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. La activación del TCR por Fas y FNT provoca un aumento de radicales libres. A su vez, los macrófagos pueden tanto aumentar los radicales libres en los linfocitos T como incrementar los antioxidantes a través de interleuquina-1 y FNT, o aportar precursores de tioles para la síntesis de glutatión. Cuando los niveles de antioxidantes son insuficientes, se activa el factor de transcripción citoplasmática (NF_{KB}) que se traslada al núcleo y dirige la expresión de los "genes de la muerte".

Otro interesante mediador es la ceramida, un importante segundo mensajero lipídico. La ceramida es conocida como mediador de la muerte celular inducida por radiaciones ionizantes. Ha sido implicada en la muerte celular de las células de Jurkat; se ha planteado que la unión a Fas activa las esfingomielinasas y se genera ceramida.

La reciente identificación de las señales de CD28 a través de esfingomielinasas y la contribución potencial de los efectos coestimuladores de CD28 sobre la muerte celular, sugieren que esta vía puede desempeñar también un papel importante en la selección de células tímicas.

MODELO DE APOPTOSIS Y LINFOCITOS CITOTÓXICOS

El destino de una célula no solo depende del tipo de señales que recibe en cada instante, sino también de las que haya recibido antes; depende tanto de la situación actual como de su historia reciente. Sin embargo, esta regla tiene su excepción, y es que el sistema inmune siempre puede obligar a una célula a que se destruya, cualesquiera que sean las circunstancias de expresión genética y de recepción de señales. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) segregan determinado tipo de proteínas al entrar en contacto con las células anormales infectadas. Estas proteínas son las granzimas y las perforinas.

La unión mediada por TCR a una célula blanco apropiada estimula el proceso de desgranulación dependiente de Ca^{2+} en la célula efectora. Las perforinas y las granzimas así liberadas se localizan en el medio entre las células efectora y blanco. Se ha postulado la penetración de las granzimas a través de poros de poliperforina producidos en la membrana plasmática de las células blanco. Las granzimas activan las enzimas ICE, e inducen así la apoptosis.

El modelo de linfotoxicidad mediada por perforina y granzimas involucra al Ca^{2+} en tres estadios: regulación de la secreción de los gránulos líticos constituidos por perforinas y granzimas; unión de la perforina secretada a la membrana de la célula blanco; y polimerización de perforina a poliperforina, que está involucrada en la formación del poro lítico.

APOPTOSIS Y ENFERMEDAD

Investigaciones actuales indican que la salud de todos los organismos pluricelulares, incluido el hombre, depende no solo de que el organismo sea capaz de producir adecuadamente nuevas células, sino también de que sus células puedan autodestruirse cuando ya no cumplan su función o sufran una alteración. Se ha confirmado que la perturbación de los programas de "suicidio celular" desempeña un papel esencial en muchas enfermedades, desde los cánceres hasta el SIDA, pasando por las enfermedades neurodegenerativas. La elaboración de métodos terapéuticos que pudieran modificar tales programas, sería uno de los objetivos principales de la medicina del mañana.

CÁNCER

Durante mucho tiempo se creyó que la única causa de que una célula se transformase en cancerosa era la expresión anormal de protooncogenes. Pero dos descubrimientos sucesivos cuestionaron esta creencia. En primer lugar, el gen Bcl-2, cuya expresión anómala origina los cánceres linfocitarios más comunes, inhibe el inicio del "suicidio celular", pero no posee efecto alguno sobre la multiplicación celular. En segundo término, la expresión anormal de protooncogenes basta para desencadenar, por sí sola, el "suicidio celular". Estos genes solo producen la multiplicación celular si se expresan también otros genes que impiden este "suicidio". Tal inhibición es, por tanto, una etapa esencial en la cancerización.

La transformación cancerosa está relacionada, a veces, con la inactivación anómala de otra familia de genes, *los antioncogenes o genes supresores de tumores*, que normalmente frenan la multiplicación celular. Uno de ellos, el p53, cuya inactivación por mutación es muy frecuente en los cánceres humanos, participa en el inicio del "suicidio celular".

Al igual que sucede con la activación de Bcl-2, la inactivación de p53 provoca la pervivencia anormal de las células. Este gen vela por la integridad del genoma celular y obliga a la célula a interrumpir su multiplicación y a reparar la lesión genética cuando esta ocurre. Si la lesión es demasiado importante, p53 desencadena el "suicidio celular". A esta proteína se le denomina el guardián celular. Las mutaciones que dejan inactivo al p53 tienen como consecuencia que las células alteradas puedan seguir multiplicándose y sufrir nuevas transformaciones genéticas favorables a la tumoración. En más de la mitad de todos los tumores sólidos, incluidos los de pulmón, colón y mama, falta la proteína p53 o no es funcional.

Otra proteína relacionada con la apoptosis se ha visto también comprometida con los estados malignos. En 1988 se descubrió que la expresión de Bcl-2 impide la muerte celular programada y, de este modo, podía aparecer la leucemia de células B. Se ha visto que en el 85 % de los linfomas no-Hodgkin se presenta una translocación [t (14:18)] de este gen, que lleva a que el gen Bcl-2 esté en la vecindad del lugar del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina y utilice el control de ese promotor fuerte, con lo cual ocurre una síntesis desmedida de Bcl-2. Se ha encontrado una síntesis desmedida de Bcl-2 en leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

Por extraño que parezca, algunas células normales fabrican niveles elevados de Bcl-2. Esta proteína parece proteger a las células cuya pérdida sería devastadora para el organismo, pero ese escudo tiene un precio. Si estas células en cuestión se tornan cancerosas engendran tumores muy agresivos. Protegidas por Bcl-2 tienen una probabilidad menor de morir que otras células tumorales. En consecuencia, pueden ser propensas a desarrollar metástasis en tejidos que no suministran factores de pervivencia sintetizados por sus tejidos de origen. Este es el caso de los melanocitos. Estas células están protegidas por una gran síntesis de Bcl-2. Sin embargo, cuando resultan genéticamente dañados y se malignizan tienden a formar tumores agresivos que se propagan con celeridad. Igual sucede con los neuroblastos.

El bloqueo anormal de los programas de "suicidio celular" participa también en la diseminación de las células cancerosas en el organismo. Una célula normal que emigra a un órgano que no es el suyo no recibe las señales necesarias para impedir que actúe su programa de autodestrucción. Pero una célula cancerosa, cuyo programa de suicidio esté alterado, puede seguir viviendo en ausencia de las señales apropiadas, colonizando nuevos órganos y formando metástasis.

Se dan todos los grados intermedios entre los tumores cuyas células mueren en grandes cantidades, pero se multiplican todavía más deprisa, y aquellos cuyas células se multiplican sin tasa, que son los más peligrosos.

Los estudios sobre la apoptosis han empezado también a aclarar la raíz de la resistencia que muchos tumores oponen a los efectos letales de las radiaciones y la quimioterapia. Antes se planteaba que estas terapias causaban la destrucción del foco tumoral provocando la muerte necrótica de las células malignas. Hoy se sabe que la muerte de estas células suele resultar de la apoptosis, frecuentemente por la activación del gen p53. Las células que carecen de p53 o que producen niveles elevados de Bcl-2 pueden, por tanto, volverse resistentes a los efectos de los tratamientos anticancerosos.

Se están investigando las posibilidades de las terapias genéticas para vencer la resistencia a la apoptosis. En los trabajos correspondientes se introduce un gen p53 normal en los cánceres que lo presentan dañado, con el fin de restablecer su síntesis. También se han abordado las formas de impedir que los genes Bcl-2 hiperactivos produzcan Bcl-2. Otros enfoques se han propuesto impedir que las células reciban los factores de crecimiento específicos que promueven su pervivencia.

INFECCIONES

El mecanismo de defensa ancestral de la mayoría de los organismos tras la penetración de un agente infeccioso consiste en la provocación del "suicidio de las células" infectadas y de sus vecinas. Pero son muchos los virus que han contraatacado por medio de la expresión de genes que impiden el "suicidio de las células" que infectan. Este es el caso del virus de Epstein-Barr que expresa dos genes: BHRF-1, parecido al gen Bcl-2 y productor de los mismos efectos, y LMP1, iniciador de la expresión de Bcl-2. El virus del papiloma expresa el gen E6 que degrada la proteína codificada por el gen p53. El adenovirus expresa el gen E1B que también desactiva al gen p53.

Se ha sugerido, como explicación al daño grave que los virus de la hepatitis infringen en el hígado, aunque infecten a muy pocos hepatocitos, que esto se origina porque el ligando Fas, presente en los linfocitos T, se acopla con la proteína Fas que hay en las células sanas del hígado e insta también su "suicidio".

También las bacterias y los parásitos pueden actuar sobre los programas de "suicidio celular". En 1992 se demostró, en el Instituto "Pasteur", que la disentería causada por la *Shigella flexneri* se debe a que esta bacteria obliga a los macrófagos a sufrir apoptosis, con lo que se liberan de estas células especializadas en destruir agentes extraños.

En cuanto al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se plantea que la liberación de la proteína gp120 puede provocar un "suicidio" desmesurado de las células T_H en los pacientes con esta enfermedad; este polipéptido se fija a las moléculas CD4. La unión hace que los anticuerpos anti-VIH se fijen a dos CD4; esta unión conmina a la célula al "suicidio", quizás porque la induce a presentar prematuramente, en su superficie, proteína Fas funcional. La proteína Fas puede inducir la muerte inmediata si encuentra a una célula T activada que porte al Fas-L; pero la célula puede morir sin necesidad de este contacto, ya que basta con que reconozca un antígeno y empiece a producir ligando del Fas; este se une entonces a la proteína Fas, que se ha vuelto funcional prematuramente, y pone en marcha la orden de "suicidio"; estas células estimuladas por el antígeno también pueden inducir el "suicidio" de otras células.

La activación e inhibición de los fenómenos de "suicidio celular" determinan, pues, la persistencia o eliminación de los agentes infecciosos, por lo que debe ser una nueva meta en el tratamiento de este tipo de enfermedades.

CARDIOPATÍAS ISQUÉMICAS Y ACCIDENTES CEREbroVASCULARES

La muerte celular que acompaña a estas dos entidades se debe, en buena medida, al "suicidio celular".

En el corazón, las células mueren por necrosis porque son drásticamente privadas de oxígeno y glucosa, y también porque los iones Ca²⁺ que, en condiciones normales se bombean fuera de la célula, penetran a raudales y alcanzan niveles tóxicos.

A los pocos días, las células que rodean la zona necrótica, y que en un inicio sobreviven porque siguen recibiendo riego por otros vasos sanguíneos, pueden

también morir. Muchas mueren por necrosis, alcanzadas por los radicales libres que se liberan cuando las células inflamatorias inundan la zona muerta para eliminar el tejido necrótico; pero otras muchas células, que han sufrido daños menos graves, "se suicidan".

Algo similar ocurre también en los accidentes cerebrovasculares.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

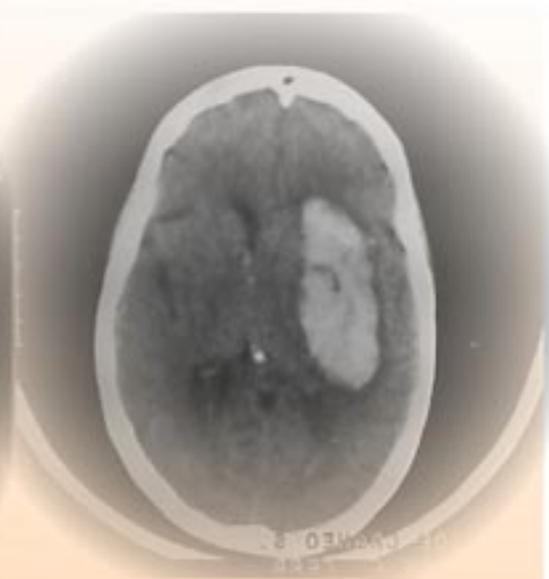
Muchos estudios indican que habrá que atribuir a la apoptosis el motivo de la muerte celular que se registra en enfermedades marcadas por la pérdida progresiva de neuronas, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica.

Se desconoce la causa exacta de esta apoptosis. Se han propuesto varios agentes, entre ellos los radicales libres, niveles insuficientes de factor de crecimiento nervioso y niveles excesivos de neurotransmisores. Parece verosímil que se trate de una combinación de estos factores.

BIBLIOGRAFÍA

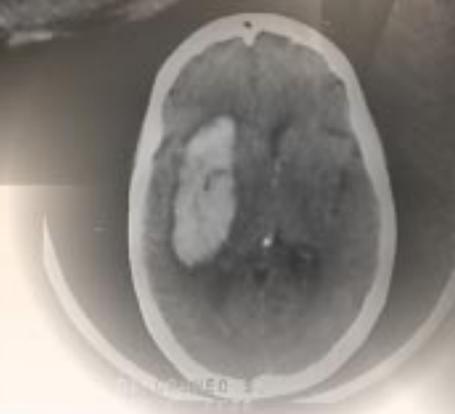
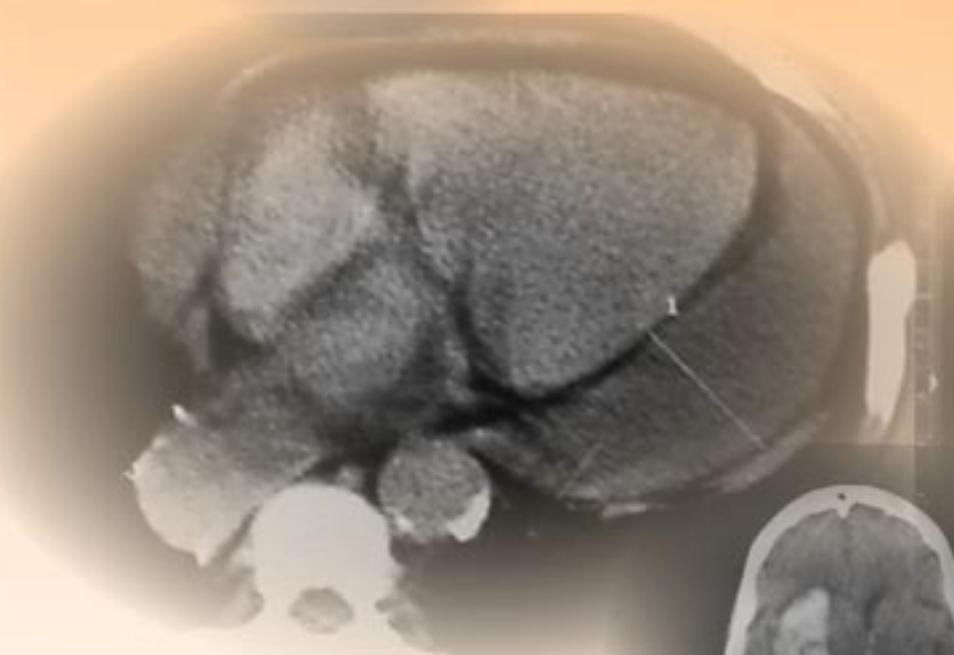
- Bauer MK, Schubert A, Rocks O, Grimms S. Adenine Nucleotide Translocator-1, a component of the permeability transition pore, can dominantly induce apoptosis. *J Cell Biol* 1999 Dec 27; 147(7): 1493-1502.
- Berke B. The Kiss of Death. *Cell* 1995 Apr; 81: 9-12.
- Bossey Wezel E, Neumeyer DD. Mitochondrial cytochrome c release in apoptosis occurs upstream of specific caspase activation and independently of mitochondrial transmembrane depolarization. *EMBO J* 1998 Jan 2; 17(1): 37-49.
- Bouchon A, Kramer PH, Walczak H. Critical role for mitochondria in B cell receptor-mediated apoptosis. *Eur J Immunol* 2000 Jan; 30(1):69-77.
- Cai J, Jones DD. Mitochondrial redox signaling during apoptosis. *J Bioenerg Biomemb* 1999 Aug; 31(8):327-334.
- Chandrashekar Y and Sen S. Gene therapy and pharmaceutical modulation of apoptosis. *Cardiol Clinics* 2001, 19(1): 173.
- Finuncane DM, Rossy-Wetzel K, Watrhouse NJ, Cotter TG, Green DK. Bax-induced caspase activation and apoptosis via cytochrome c release from mitochondria is inhibitable by Bcl-xl. *J Biol Chem* 1999 Jan 22; 274(4): 2225-2233.
- Gidon-Jeangirard C, Sohto E, Hofmann A, Rosso-Marie F, Freyssinet JM, Martínez MC. Anxin V counteracts apoptosis while inducing Ca(2+) influx in human lymphocytic T cells. *Cell Biol Int* 1999; 23(4): 241-249.
- Hengartner MO. Ciclos letales y navajas suizas. *Investigación y Ciencias* 1998; 11:8-9.
- Hirpara JL, Seyed MA, Loh KW, Dong H, Kini RM, Narvarz S. Induction of mitochondrial permeability transition and cytochrome c release in the absence of caspase activation is insufficient for effective apoptosis in human leukemic cells. *Blood* 2000 Mar 1; 95(5): 1773-1780.

- Hortelano S, Alvarez AM, Bosca L. Nitric oxid induces tyrosine nitration and release of cytochrome c preceding an increase of mitochondrial transmembrane potential in macrophages. *FASEB J* 1999 Dec; 13(15): 2311-2317.
- Hour TC, Shiau Sy, Link Jk. Suppression of N-Methyl-N-nitrosoguanidine and S-nitroso-glutathine-S-transferase pi in NIH3T3 cells. *Toxicol Lett* 1999 Nov 22; 110(3): 191-202.
- Lemasters JL, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *BBA* 1998; 1366:177-196.
- Mahidhara R, Billiar TR. Apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 2000, 28(4)Suppl.: N105-113.
- Marchelli P, Zamzami N, Joseph B, Schraen-Maschke S, Mareau-Richard C, Constantini P, et al. *Cancer Res* 1999 Dec 15; 59(24): 6257-6266.
- McCarthy N, Mercer J, Bennett M. Apoptotic proteins P-53 and c-myc related pathways. *Cardiol Clinics* 2001, 19(1): 75-89.
- Nomura M, Shimizu S, Hito T, Narita M, Matsudi H, Tsujimoto Y. Apoptotic cytosol facilitates Bax translocation to mitochondria that involves cytosolic factors regulated by Bcl.2. *Cancer Res* 1999 Nov 1; 59(21): 5542-5548.
- Pervaux S, Sayed MA, Horpaz JI, Clement MV, Loh KW. Purified photoproducts of merocyanic 540 trigger cytochrome c release and caspase 8-dependent apoptosis in human leukemic and melanoma. *Blood* 1999 Jan 15; 93(12): 1096-1108.
- Roucoux X, Antonsson B, Martinou JC. Involvement of mitochondria in apoptosis. *Cardiol Clinics* 2001, 19(1):45-55.
- Srinivasam A, Wang Y, Armstrong RC, Tomaselli OKJ, Fritz LC. Cell specific induction of apoptosis by microinjection of cytochrome Bcl-x1 has activity independent of cytochrome c release. *J Biol Chem* 1997 Nov 28; 272(48): 30299-30305.
- Stridh H, Gigliotti D, Orrenius S, Cotgrave I. The role of calcium in pre- and postmitochondrial events in tributyltin-induced T cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Nov 30; 265(3): 709-715.
- Susin Sa, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo T, Brenner C, Larochette N. Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J EXP Med* 1999 Jan 13; 189(2): 381-394.
- Suzuki S, Higuchi RJ, Oridate N, Hong WK, Lotam R. Implication of mitochondria-derived oxygen species, cytochrome c and caspase 3 in N-(4-hydroxyphenyl) retinamide-induced apoptosis in cervical carcinoma cells. *Oncogene* 1999 Nov 4; 18(46): 6380-6387.
- Takuma K, Lee E, Kidawara M, Mori K, Kimura Y, Baba A, Matsuda T. Apoptosis in Ca²⁺ reperfusion injury of cultured astrocytes; roles of reactive oxygen species and NF-kappa B activation. *Eur J Neurosci* 1999 Dec; 11(12): 4204-4212.
- Ushmorov A, Ratter F, Lehman V, Drege W, Schirmacher V, Umansky V. Nitric acid induced apoptosis in human leukemic lines requires mitochondrial lipid degradation and cytochrome c release. *Blood* 1999 Apr 1; 93(7): 2342-2352.
- Vander Heidem MG, Thompson CB. Bcl-2 protein: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nat Cell Biol* 1999 Dec; 1(8): E209-E216.
- Ventura Gallegos JL, González González EO, Zentella Dehesa A. Caspasas: una cascada de proteasas implicadas en la muerte celular por apoptosis. *BEB* 1999; 18(4): 153-165.
- Voet D, Voet JG, Pratt ChW. Electron transport and oxidative phosphorylation. In: Mill C, editor. *Fundamentals of Biochemistry*. Nueva York: John Wiley & Sohn, Inc; 1999. P.496-498.
- Waterhouse NJ, Green DR. Mitochondria and apoptosis: HQ or high-security prison? *J Clin Immunol* 1999 Nov; 19(6): 378-387.
- Zao QL, Kondo T, Noda A, Fujiwara Y. Mitochondrial and intracellular free-calcium regulation of radiation-induced apoptosis in human leukemic cells. *Int J Radiol Biol* 1999 Apr; 75(4): 493-514.
- Zazueta Mendizabal AC. Transportadores de cationes en mitocondrias de mamíferos. *BEB* 1999; 18(4): 166-173.
- Zinsdale D, Zhuang J, Cohen GM. Redistribution of cytochrome c precedes the caspase-dependent form of ultracondensed mitochondria, with a reduced inner membrane potential, in apoptotic monocytes. *Am J Pathol* 1999 Aug; 155(2):607-618.
- Ono H, Ichiki T, Ohtsubo H, Fukuyama K, Imayama I, Hashyguichi Y, Sadoshima J and Sunagawa K. Critical role of MstI in vascular remodeling after injury. *Arterioscl Thrombosis Vasc Biol*, 2005.
- Zhang W, Ding EX, Wang O, Zhu DQ, He J, Li YL and Wang YH. Fas ligand expression in colon cancer. A possible mechanism of tumor immune privilege. *World J Gastroenterol*. 2005, Jun 21; 11(23): 3632-3635.
- Yang JC, Cortopassi GA. *Free Radic Biol Med* 1998 Mar 1; 24(4): 624-631.



Sección III

Imagenología del paciente grave



RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL PACIENTE GRAVE

J. L. RODRÍGUEZ MONTEAGUDO Y L. QUEVEDO SOTOLONGO

Hasta la fecha, la radiografía simple del tórax va unida al intensivista, como el estetoscopio, esfigmomanómetro y monitor, por lo sencillo de su proceder, la inmediatez del resultado y la enorme cantidad de datos que aporta para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica; su realización e interpretación debe tenerse en cuenta en los enfermos graves que ingresan en las unidades de cuidados intensivos con una afección pulmonar de base o por las complicaciones torácicas que pueden presentar, muchas de ellas de comienzo súbito que, de no diagnosticarse a tiempo, pueden conducir a la muerte del paciente.

En las unidades de atención al enfermo grave hay que confiar en las radiografías antero-posteriores hechas en la cama del enfermo para evaluar el tórax, ya que resulta difícil realizar en la cama y con un equipo portátil otros procedimientos radiográficos sobre esta zona.

A pesar de que las radiografías con equipos portátiles no son estéticamente agradables, se pueden obtener radiografías mejoradas desde el punto de vista técnico, con la práctica de:

- Kilovoltajes altos (de 75 a 110 kV).
- Exposiciones cortas (de 15 a 20 ms), minimización de las radiografías respiradas.
- Posición semisentado (*fowler*); de no ser posible, se colocará al paciente en decúbito supino, pero con una buena posición que evite, por todos los medios, que él se encuentre rotado.
- Distancia constante del foco a la película (1,5 m) en cada radiografía de seguimiento para evaluar la amplitud mediastinal y las lesiones pulmonares, así como evitar falsas interpretaciones.
- Marcador a la derecha, con fecha y hora del examen.

- La descarga del capacitor del equipo debe estar entre 100 y 400 mA.
- La exposición debe ejecutarse al final de la inspiración.

Es de sumo interés para los intensivistas, así como para todo el personal médico que trabaja con este tipo de enfermo, tener en cuenta algunas consideraciones sobre las afecciones torácicas que con mayor frecuencia se observan, y prestar siempre una atención cuidadosa a los dispositivos, catéteres, etc. que pueden proyectarse en las películas.

RADIOGRAFÍA EN LOS PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Con el objetivo de salvar la vida, en estos enfermos se utilizan diferentes procedimientos. Primero que todo es de sumo interés evaluar la correcta colocación de los dispositivos, y detectar a tiempo las posibles complicaciones que puedan presentarse de no colocarlos como es debido.

Los procedimientos más utilizados son:

- Intubación endotraqueal.
- Ventilación mecánica (en sus diversas modalidades).
- Traqueostomías.
- Colocación de catéteres para medir diversas presiones:
 - Catéteres de presión venosa central.
 - Presión capilar en cuña (catéter radioopaco de Swan-Ganz).

- Balón de contrapulsión aórtica.

INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

La colocación normal del tubo reduce las complicaciones de la intubación endotraqueal. En los rayos X efectuados con equipo portátil, la posición ideal es a 5 cm de la carina, con un rango de diferencia de 2 cm más o menos con respecto al punto de referencia señalado, con la cabeza y el cuello en posición neutra.

La carina se proyecta sobre los cuerpos vertebrales de D5 a D7. Así, cuando se ve el final del tubo, al nivel de D3 y D4, aunque no se distinga la carina, se puede inferir que el tubo está bien colocado. Debe tenerse en cuenta la selección ideal del tubo, el cual estará entre la mitad y los dos tercios de la anchura de la tráquea. Los tubos más anchos se asocian con lesión laríngea y los estrechos muestran considerable resistencia al paso del aire.

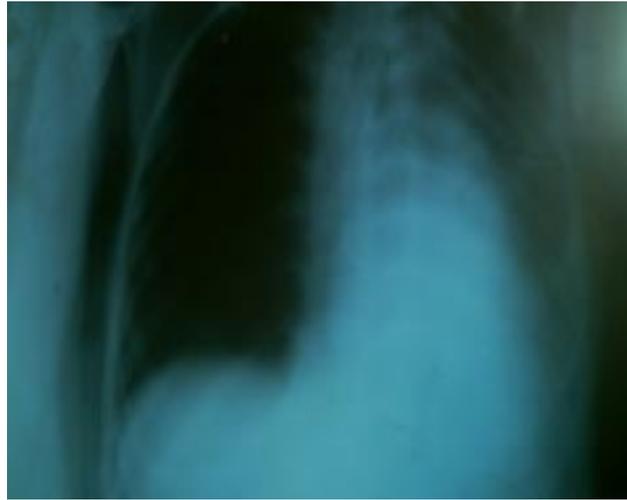
En las radiografías resulta importante tener en cuenta posibles complicaciones como son (Fig. 3.1):

- Colocación del tubo en el bronquio principal derecho, no detectada a tiempo, lo que puede provocar atelectasia del pulmón izquierdo e hiperventilación del derecho, que al recibir ventilación mecánica puede ser hiperinsuflado, lo que posiblemente ocasione un neumotórax a tensión.
- Dilatación gástrica masiva por intubación del esófago, lo que puede provocar reflujo o rotura de la víscera.
- Perforación esofágica.
- Atelectasia por obstrucción debido a secreciones o cuerpos extraños, por ejemplo, tapones mucosos o coágulos sanguíneos, dientes, trozos de dentadura postiza o fragmentos de empastes dentales.

VENTILACIÓN MECÁNICA

Al realizar las radiografías a un paciente acoplado a un ventilador deben tenerse presente los aspectos siguientes:

- Debe evitarse la realización de la radiografía en la fase espiratoria de la ventilación; es recomendable hacer pasar los rayos X por el tórax al final de la fase inspiratoria de la ventilación mecánica.
- Hay que tener en cuenta la posibilidad de una falsa mejoría radiográfica sin que sea real, dado el efecto de mantener una presión espiratoria positiva, en la que el resultado inmediato es un pulmón insuflado con



A



B

Fig. 3.1. Atelectasias. A) Atelectasia pulmonar izquierda por intubación selectiva del bronquio tronco derecho. B) Atelectasia lobar (flecha).

reexpansión de las zonas de atelectasias, debido a la relación de volumen de aire introducido, superior a la que el paciente consigue aspirar respirando espontáneamente.

- En los pacientes con respiración mandatoria intermitente deben efectuarse las radiografías en el momento que esté actuando el respirador.
- Los respiradores volumétricos presentan un dispositivo que mantiene el volumen corriente inspirado por períodos de 0,2 a 1 s de duración y que debe ser utilizado para efectuar la radiografía.

Varias son las complicaciones que se pueden derivar de un accidente ventilatorio: el barotrauma, la

atelectasia, las neumonías bacterianas y aspirativa, el edema pulmonar, el síndrome de hiperventilación- alcalosis, el pulmón por toxicidad de oxígeno, la distensión gástrica, con o sin perforación, etc.

El barotrauma, según Meckling, puede ocurrir por la rotura de alvéolos sobredistendidos por efecto de la presión inspiratoria; el aire viaja a través de las vainas perivasculares de pulmón, diseca el tejido conectivo broncopulmonar hacia el intersticio pulmonar y llega al mediastino o rompe la pleura, y comunica con el espacio pleural. Se hace más susceptible de ocurrir en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la fibrosis intersticial, y las lesiones cavitarias, ya sean bulosas, neumatoceles o abscesos.

Al ver aire extrapulmonar (enfisema intersticial, neumomediastino, neumotórax, retroneumoperitoneo y enfisema subcutáneo) en los rayos X de tórax de un enfermo acoplado a un ventilador, la existencia de barotrauma es evidente.

"El pulmón del respirador" ocurre raras veces y no se debe al respirador propiamente dicho, sino a la toxicidad del oxígeno o a la presencia de un síndrome de distrés respiratorio del adulto, inducido por el llamado volutrauma o biotrauma, el cual se explicará más adelante.

TRAQUEOSTOMÍAS

A pesar de que las traqueostomías se utilizan cada vez menos, debido al mejor diseño de los tubos endotraqueales con manguitos a baja presión y gran volumen, se deben tener presente en enfermos que necesitan ventilación mecánica por un período prolongado, o en aquellos que tienen obstrucción alta de la vía aérea por encima de la tráquea.

El neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo están dentro de las complicaciones inmediatas no tan frecuentes, ocurridas debido a la rotura de la pleura apical, por lo que se hace necesario hacer una radiografía inmediatamente después de la traqueostomía. Con frecuencia encontramos aire alrededor de su estroma sin que esto traiga consigo alguna complicación. De encontrarse un ensanchamiento mediastínico posterior a la práctica de esta técnica, debe pensarse en una hemorragia o hematoma mediastínicos; entonces es de suma utilidad pasar una sonda nasogástrica que será desviada a la altura del hematoma.

Dentro de las complicaciones tardías de las traqueostomías hay que prestar atención a las fístulas traqueoesofágicas por angulación posterior del extre-

mo del tubo traqueal; la angulación en sentido anterior provoca rotura de la arteria innominada, con hemorragias graves. La más frecuente de las complicaciones tardías es la estenosis traqueal concéntrica o de las paredes anterior o lateral de la tráquea.

CATÉTERES

Desde el punto de vista radiográfico es importante conocer la posición ideal del catéter, el cual debe estar colocado en la vena cava superior, más allá de cualquier válvula que pueda inferir con la transmisión de la presión de la aurícula derecha al catéter. El sitio ideal es medial a la parte muy anterior de la primera costilla derecha, de manera que esté situado entre la aurícula derecha y la última válvula venosa de la vena cava superior o, lo que es lo mismo, al nivel de la unión de la vena innominada y la vena cava superior; la mala posición del catéter puede verse hasta en el 15 % de los catéteres venocentrales utilizados en terapia intensiva, pero este porcentaje disminuye en la medida que aumenta la experiencia del operador.

Las situaciones incorrectas más frecuentes de los catéteres son:

- La aurícula derecha.
- El ventrículo derecho.
- La vena yugular interna.
- La vena pericardiofrénica.
- La vena innominada.
- La vena mamaria interna.
- Las venas suprahepáticas.

La situación del catéter dentro de la aurícula derecha no es deseable, debido a la posibilidad de perforación, lo que puede llevar al taponamiento cardiaco debido al relleno del espacio pericárdico con el líquido perfundido (hidropericardio) y la posibilidad de endocarditis del corazón derecho (Fig. 3.2).

Las mayores complicaciones de la cateterización por subclavia incluyen el neumotórax debido a la punción del vértice del pulmón, por lo que es aconsejable hacer un rayo X de tórax después de practicar esta vía de cateterización venosa, sobre todo si ha resultado difícil técnicamente (Fig. 3.3).

En algunos casos puede romperse el catéter y quedar localizado en cualquier vaso o en las cavidades cardiacas.



Fig. 3.2. Hidropericardio.



Fig. 3.3. Neumotórax derecho. Nótese el colapso pulmonar (flecha).

El catéter radioopaco de Swan-Ganz para la determinación de la presión capilar en cuña, es un buen indicio de la presión en la aurícula izquierda. La mayor parte de las complicaciones están en relación con la progresión distal de este. La punta debe descansar en un medio proximal o en una arteria pulmonar lobar, pues la colocación más distal puede provocar la trombosis o el infarto pulmonar debido a una embolia inducida por el catéter; siempre es recomendable que la punta del catéter de Swan Ganz esté situado en la zona central del área 2 de West (Fig. 3.4).

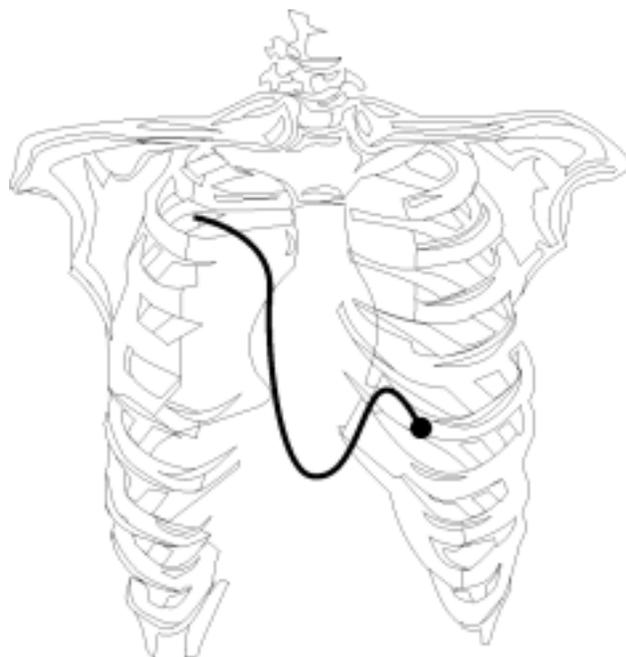


Fig. 3.4. Cateter de flotación en arteria pulmonar derecha, segunda área de West.

Las colecciones anormales de aire y líquidas aparecen en el cuadro 3.1.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN LAS AFECCIONES MÁS FRECUENTES EN TERAPIA INTENSIVA

INFECCIONES PULMONARES

Son la principal causa de muerte por infecciones en pacientes adultos. En los últimos años han disminuido las infecciones adquiridas en la comunidad y han aumentado, de manera alarmante, los casos de neumonías adquiridas en el hospital, lo que ha llevado a un aumento rápido en el número de infecciones por microorganismos (gramnegativos) y oportunistas.

El uso de antibióticos y el aumento de la supervivencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con problemas cardiacos, etc. y el deterioro de la inmunidad (diabetes, quimioterapia) han cambiado la naturaleza de los agentes infectantes como la presentación de los microorganismos más usuales.

Todos estos factores clínicos deben ser conocidos por el médico, ya que pueden alterar el aspecto de la radiografía y el espectro cada vez mayor de alteraciones radiográficas que se encuentran en la neumonía.

Cuadro 3.1. Colecciones anormales de aire y líquidas

– Colecciones de aire:

- Enfisema intersticial
- Neumomediastino
- Aire subcutáneo
- Neumotórax
- Neumopericardio

– Colecciones líquidas:

- Derrame pleural
- Derrame pericárdico. Radiográficamente traducible por:

Cambios bruscos en el tamaño de la silueta cardiaca sin evidencia de esta
Pérdida del contorno normal de la silueta con ligero o moderado aumento de tamaño

Cambios de la forma del corazón con las diferentes posturas

Ocultación de los hilios

Radiografía de tórax en las afecciones más frecuentes en terapia intensiva

Infecciones pulmonares

En los pacientes no hospitalizados, la mayor parte de las infecciones no son bacterianas, si ocurre lo contrario son causadas por neumococos, mientras que las infecciones nosocomiales suelen ser consecutivas a la presencia en la tráquea de bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* o estafilococos. Es de particular interés insistir en algunas neumonías con patrones radiográficos muy característicos.

En las radiografías se aprecia como una opacidad de límites, tamaño, homogeneidad, forma y números variables. Puede ser lobar y/o segmentaria, y multilobar o bronconeumónica con infiltrados pulmonares. Sin olvidar que todos los agentes causales de las neumonías pueden provocar las tres formas radiológicas. El ejemplo típico de patrón lobar o segmentario lo constituyen las neumonías neumocócicas; la bronconeumonía estreptocócica es el ejemplo de opacidades multifocales y las neumonías víricas muestran un infiltrado intersticial irregular (Figs. 3.5, 3.6 y 3.7).

La opacidad neumónica es densa y homogénea, aunque no siempre reúne estas características; por lo general se observa broncograma aéreo, pues la afección afecta casi exclusivamente los espacios aéreos periféricos y deja libre el árbol bronquial. La imagen variará según se trate de una neumonía lobar o segmentaria. En un principio la opacidad es cortical y se extiende hacia el hilio. Con frecuencia no afecta por igual a todo el lóbulo. Es conveniente observar el vértice claro e, incluso, una zona clara parahiliar.

Resulta conveniente señalar que la opacidad neumónica persiste unos días después de la crisis. Existen algunas formas anómalas de neumonías; pueden ser bilaterales, múltiples, unilaterales, hiliares, y neumonías subagudas y crónicas.

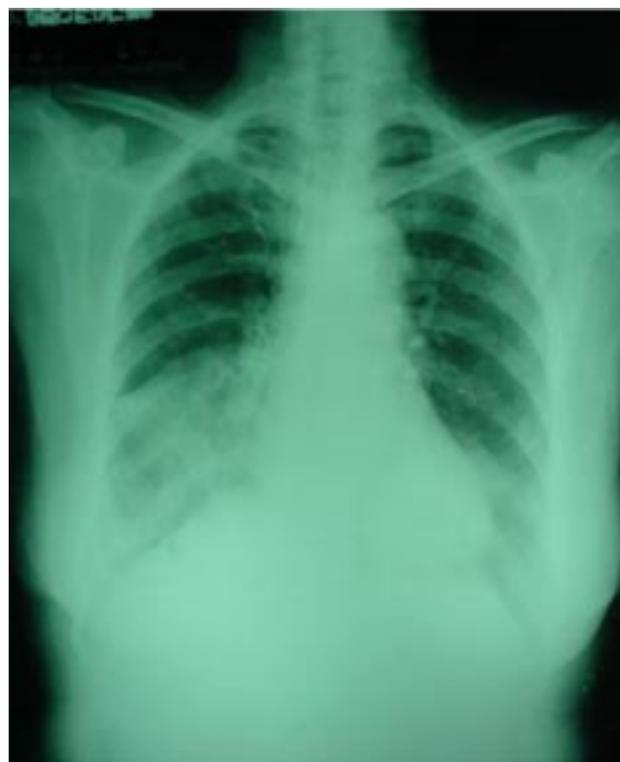


Fig. 3.5. Neumonía lobar derecha.



Fig. 3.6. Infiltrado multifocal en un paciente con bronconeumonía.



Fig. 3.7. Infiltrado intersticial.

La neumonía estafilocócica también refleja una opacidad lobar típica no homogénea, con cavidades en su interior, pero puede evolucionar hacia la abscedación; existe también una forma ampollosa y otra forma miliar. El absceso estafilocócico está dado por multiplicidad de cavidades debido a la confluencia de microabscesos o bien por la anfractuosidad de la cavidad del foco neumónico. La forma ampollosa es más frecuente en la infancia; refleja imágenes claras y ovaladas, con paredes finas y contenido aéreo.

La neumonía por *Klebsiella pneumoniae*, aunque es poco frecuente, debe reconocerse radiográficamente

debido a su gravedad. En los rayos X resulta una neumonía lobar semejante a la neumocócica, con predilección por el lóbulo superior derecho y broncograma aéreo, pero con una característica muy especial: el aumento de tamaño del lóbulo por la gran cantidad de exudados, además, el lóbulo afecto se hincha y abomba la cisura limitante. Otra característica es la clara tendencia destructiva.

El aspecto radiográfico de la bronconeumonía está dado por la presencia de múltiples focos, opacidades más o menos redondeadas de pequeñas dimensiones y contornos imprecisos, también se pueden encontrar focos de diversos tamaños.

En los cuadros virales, las imágenes típicas son los infiltrados de los campos medios e inferiores, que adoptan la forma de infiltraciones segmentarias y de bandas opacas hiliobasales.

En los enfermos con deficiencias inmunológicas, los infiltrados pulmonares progresivos (con signos y síntomas de neumonías o sin ellos) constituyen infecciones mientras no se demuestre otra cosa.

Los infiltrados pulmonares consecutivos a cirugía mayor o ventilación mecánica son frecuentes y suelen deberse a atelectasia o aspiración. En estos pacientes, no diagnosticar en exceso neumonías, es difícil. Los infiltrados no neumónicos suelen desaparecer rápidamente con medidas físicas, en tanto que las neumonías tienden a progresar. Las neumonías que se presentan en estos casos, suelen deberse a gram negativos o polimicrobianos, y constituyen procesos que provocan alta mortalidad.

Los infiltrados basales, en especial cuando son bilaterales, sugieren infección por gram negativos o anaerobios. Estos infiltrados alveolares o multinodulares suelen acompañarse de una rápida formación de múltiples cavidades, pequeños derrames y empiema.

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es muy común la traqueobronquitis purulenta sin hallazgos radiográficos de neumonía.

En los pacientes enfisematosos, los infiltrados pulmonares suelen tener aspectos radiográficos caprichosos y su resolución en pacientes sometidos a tratamiento se retrasa.

Es importante tener presente que en los enfermos muy deshidratados con neumonías, las radiografías de tórax pueden ser negativas hasta que se rehidraten.

El diagnóstico de neumonía y el aislamiento del agente causal en la unidad de cuidados intensivos es, por lo general, difícil. Las afecciones que con más frecuencia son confundidas con neumonías son el fallo cardiaco congestivo, el tromboembolismo pulmonar y los patrones atípicos de atelectasia. La presencia de esputos

purulentos que contienen bacterias patógenas no es necesariamente un diagnóstico de neumonía bacteriana, ya que la traqueobronquitis es frecuente, en especial en los individuos intubados.

El estafilococo es la bacteria grampositiva más frecuente; entre los gram negativos están el *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Pseudomona*. Una infección frecuente e importante en terapia es la provocada por la *Pseudomona aeruginosa*, que ocasiona lesiones extensas bilaterales, casi siempre de los lóbulos inferiores, las que más tarde progresan para afectar a todo el pulmón.

Cuando una infección del parénquima pulmonar ocasiona destrucción hística, puede aparecer lo que denominamos neumonía necrotizante (al existir varias cavidades en una zona amplia y mal definida) o absceso de pulmón (en general único y delimitado). De extenderse a pleura surge un empiema. Aunque la mayoría de estos cuadros están ocasionados por anaerobios, es muy frecuente una flora polimicrobiana.

Radiográficamente, la mitad de los pacientes con infección por anaerobios tienen la enfermedad confinada al parénquima pulmonar, el 30 % presentan solo manifestación pleural y el 20 % es mixta.

Si el origen es aspirativo, la afectación pulmonar más frecuente se localiza en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos superiores o dorsales de los lóbulos inferiores.

Las neumonías necrotizantes se manifiestan como un infiltrado de espacio aéreo, en el cual existen áreas de necrosis con o sin cavitación, únicas o múltiples, a veces con niveles hidroaéreos.

En el absceso existe una masa inflamatoria intraparenquimatosa, cuya porción central presenta necrosis por licuefacción, que puede estar o no comunicada con el árbol bronquial; se presenta, por lo tanto, como una masa pulmonar, que si está tabicada, muestra una pared gruesa e irregular, con nivel hidroaéreo; es frecuente la consolidación del parénquima adyacente (Fig. 3.8).

El tromboembolismo séptico ocurre cuando los microorganismos invaden la íntima de la vena, formándose un coágulo con bacterias que ocasionan embolismo en general pequeño y repetitivo. En las radiografías aparecen imágenes de nódulos múltiples, en ocasiones cavitados, que interesan ambos campos pulmonares.

DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO

Lo presentan pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, secundaria a un insulto sistémico o local



Fig. 3.8. Absceso del pulmón.

severo, que desarrolla un cuadro clínico bastante típico. Los mecanismos iniciadores del síndrome son heterogéneos, entre ellos están el séptico, la hipotensión hemorrágica, el uso excesivo de drogas que deprimen el centro respiratorio, la pancreatitis hemorrágica, la aspiración del contenido gástrico y las concentraciones altas de oxígeno; todos poseen la capacidad de lesionar los capilares pulmonares.

Este síndrome presenta cuatro etapas clínicas, en las que varían las alteraciones radiográficas, estas son:

- Inicial.
- Estabilidad aparente.
- Insuficiencia respiratoria.
- Etapa final.

A continuación se muestra la secuencia radiográfica del síndrome del distrés respiratorio del adulto:

- Fase 1: de 0 a 24 horas de inicio. Radiografía normal.
- Fase 2: de 24 a 36 horas. Edema intersticial.
- Fase 3: de 36 a 72 horas. Edema intersticial y alveolar.
- Fase 4: Más de 72 horas. Empeora el cuadro radiográfico (Fig. 3.9).

Los hallazgos radiográficos no son específicos. De ahí la importancia de prestar atención a las radiografías seriadas, de forma tal que el radiólogo o el intensivista se den cuenta de toda la evolución clínica del paciente



A



B



C



D

Fig. 3.9. Secuencia radiográfica del síndrome de distrés respiratorio del adulto. A) Rayos X de tórax normal. B) y C) Fases exudativas de este síndrome. D) Fase fibrótica.

del que se sospeche esta entidad. Las primeras anomalías son borramiento perihiliar bilateral y densidades lineales mal definidas, que parten de los hilios y reflejan el edema intersticial. Pasadas 48 horas predomina la evidencia de edema pulmonar, el cual no se asocia con redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, ni con hipertensión venosa pulmonar, ni con cardiomegalia, ni con derrame bilateral.

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

El tamaño del corazón en la radiografía de tórax de pacientes con infarto agudo del miocardio depende de la presencia previa o no de una cardiopatía de base, de ahí que en la radiografía se pueda observar cardiomegalia o un corazón normal.

La circulación pulmonar suele ser normal. Puede observarse hipertensión venosa pulmonar en las 24 horas después del infarto entre el 30 y 50 % de los pacientes.

Complicaciones. En pacientes con rotura septal o de los músculos papilares, en los rayos X de tórax aparece edema pulmonar brusco, por lo general en personas que tienen un corazón normal o discretamente aumentado.

En pacientes con aneurismas ventriculares verdaderos, la radiografía puede ser normal o presentar una imagen de aspecto pseudotumoral en contacto con la silueta. En el corazón de los pacientes con infartos crónicos, los contornos pueden estar calcificados, lo que resulta más frecuente en el arco cardíaco inferior izquierdo.

EDEMA PULMONAR

La salida de líquido de los capilares pulmonares al intersticio pulmonar, y de este al alvéolo, se debe fundamentalmente a la elevación de la presión venosa pulmonar o al aumento de la permeabilidad capilar, como ocurre en todo edema.

Son numerosas sus causas; a la cabeza de ellas se hallan las cardíacas (edema cardiogénico), seguidas de las no cardíacas (edema no cardiogénico).

La causa más frecuente de aumento de la presión venosa pulmonar es el fallo ventricular izquierdo.

Debido a que las radiografías con equipos portátiles no son de gran calidad y la proyección es anteroposterior, ocurre un discreto aumento de la silueta cardíaca que hace difícil la valoración de cardiomegalias discretas. Por otro lado, el crecimiento ventricular izquierdo, que es otro hallazgo típico del fallo ventricular, puede no verse en enfermos que presentan infarto agudo del miocardio, arritmias o sobrecarga brusca de volumen.

En estos pacientes en los que se realiza rayos X con equipos portátiles, es importante que el estudio se haga con el enfermo en posición semierecta y a un metro de distancia para valorar mejor la circulación venosa y el área cardíaca.

Resulta difícil diferenciar, desde el punto de vista radiológico, un edema pulmonar cardiogénico del no cardiogénico, aunque existen algunos datos que nos pueden ayudar a ello. En el de causa cardiovascular casi siempre hay alteraciones de la silueta cardíaca (cardiomegalia) asociada con lesiones pleuro-pulmonares, entre las que se encuentran dilatación de la vena cava superior y redistribución vascular, que es una cefalización del flujo pulmonar debido al aumento de la presión venosa en los vasos pulmonares con la consiguiente vasoconstricción refleja, lo que desvía dicho flujo a los campos superiores.

Este edema cardiogénico es más simétrico que el no cardiogénico. La inexistencia de las alteraciones descritas no descarta su causa cardíaca. Los métodos de vigilancia hemodinámica son los que definen esta diferencia; se ha encontrado la siguiente relación entre la radiografía y la presión capilar:

- PCP menor que 12 mmHg: la radiografía es normal.
- PCP entre 12 y 18 mmHg: fallo cardíaco leve. Redistribución vascular a los lóbulos superiores (primer signo radiográfico de insuficiencia cardíaca, según Cooley).

- PCP entre 18 y 22 mmHg: los vasos periféricos se dilatan (radiografías con edema intersticial que se expresa en borrosidad de los márgenes de los vasos de tamaño medio y borrosidad perihiliar o basal).
- PCP mayor que 22 mmHg: radiografías con formación periacinar y relleno de líquido en el alvéolo, lo que provoca edema alveolar difuso.

Las alteraciones radiográficas van retrasadas varias horas con respecto a la PCP, tanto en la fase inicial (fallo preclínico), como en la fase posterior al comienzo del tratamiento.

Los restantes hallazgos son las líneas A,B,C de Kerley; las dos primeras se observan con mayor frecuencia en estos casos, debido al edema que se aprecia en los septos interlobulillares o ingurgitación linfática.

Las líneas A se muestran como bandas opacas de 1 mm de grueso y de 2 a 4 cm de largo en campos pulmonares medios; las B se sitúan en las bases y senos costofrénicos, son más cortas que las A, múltiples y en disposición paralela. Estas líneas no resultan exclusivas del edema, pues pueden ser vistas en linfangitis carcinomatosas, neumoconiosis, sarcoidosis, linfomas, etc.

El edema intersticial es otro hallazgo del edema pulmonar, el cual aparece antes que el edema alveolar, pues los vasos capilares están más cerca del intersticio que del alvéolo; muestra un aspecto radiográfico de vidrio deslustrado, así como una mala delimitación de las sombras hiliares. De continuar, pasa al edema alveolar, con forma de sombras acinosas o algodinosas y contornos imprecisos que confluyen, sobre todo, hacia los campos medios y provocan extensas opacidades con broncograma aéreo. Estas alteraciones suelen acompañarse de derrame pleural bilateral, debido a trasudado pleural, o con predominio derecho si es unilateral.

Resulta difícil valorar el derrame pleural, la cardiomegalia y las líneas de Kerley en los estudios realizados con equipos portátiles; igualmente es difícil distinguir entre el edema pulmonar cardiogénico atípico y los infiltrados bilaterales de otras causas, como la neumonía y el distrés del adulto. Para ello se debe recurrir a técnicas como:

- Mantener al paciente en posición decúbito por dos horas, para luego obtener una segunda radiografía en posición sentada. El líquido pulmonar, si es debido a edema, aumenta en el lado de decúbito y disminuye en el lado contralateral.
- Realizar radiografías con posterioridad a la administración de diuréticos es un examen importante.

En el edema pulmonar no cardiogénico, los hallazgos radiográficos son similares; en ocasiones se puede conocer la causa que provoca este tipo de edema pulmonar, aunque no existe habitualmente redistribución vascular ni cardiomegalia.

Son múltiples las causas que lo provocan, entre ellas, algunas drogas como la furantoina, sulfonamidas, hidralazina, metotrexate, busulfan, librium, salicilatos, colchicina, etc. También las reacciones postranfusiones, en los embolismos grasos, la tormenta tiroidea, etc.; estas causas pueden mostrar lesiones perihiliares y de infiltrados en los campos inferiores sin aumento cardíaco; de esta forma aparece la típica imagen de un edema pulmonar no cardiogénico.

En los traumatizados, el edema pulmonar observado suele deberse a múltiples causas, como son las neurógenas, aspiración, sobrehidratación, insuficiencia respiratoria del adulto, etc. Si el edema aparece en las primeras horas después del traumatismo hay que plantear que sea por:

- Causa neurógena.
- Aspiración masiva.
- Inhalación de gas tóxico.
- Contusión parenquimatosa grave.

Si el edema aparece al día siguiente es probable que sea por:

- Sobrehidratación.
- Reacción a la transfusión.
- Neumonitis química progresiva debido a broncoaspiración o humo inhalado.

Si el edema ocurre entre el segundo y cuarto días podría sugerir que sea debido a:

- Embolismo graso.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.
- Hipervolemia debida a exceso de infusión por función renal disminuida.

Posteriormente pueden asociarse otras complicaciones como la sepsis, falla renal, pancreatitis, etc., las cuales pueden provocar infiltrados pulmonares.

Edema pulmonar sin cardiomegalia. Las causas del edema pulmonar sin cardiomegalia son:

- Cardiovasculares:
 - Enfermedad isquémica cardíaca:

Con infarto agudo del miocardio.

Sin infarto agudo del miocardio.

– Estenosis mitral:

- Glomerulonefritis aguda.
- Exceso de líquidos.
- Neurológicas:

Posictus.

Traumatismos cerebrales.

Hemorragia subaracnoidea (HSA).

– Alérgicas.

– Drogas:

- Benadrilina.
- Ácidos paraaminosalicílicos.

– Otras:

- Uremias.
- Edema de altura.
- Sofocación.
- Ahogamiento en agua.
- Lupus sistémico.
- Intoxicación por heroína.
- Picaduras por serpiente.
- Otros.

Edema pulmonar unilateral. Puede ocurrir debido a causas locales pulmonares, o también debido a la manipulación médica de una lesión pleural, neumotórax o derrame pleural masivo, con aspiración demasiado rápida, lo que provoca paso de líquido al alvéolo. El edema pulmonar unilateral puede clasificarse como ipsilateralo contralateral.

Tipo ipsilateral. Las causas más frecuentes son:

- Pulmón ahogado. Obstrucción bronquial.
- Aspiración unilateral.
- Contusión pulmonar.
- Decúbito lateral prolongado.
- Toracocentesis rápidas de:

- Aire.
- Derrame pleural.

- Infusión de suero salino hipotónico en catéter mal colocado en arteria pulmonar.
- *Shunt* sistémico de la arteria pulmonar, causa quirúrgica en enfermedades cardíacas congénitas.
- Enfermedad venooclusiva unilateral.

Tipo contralateral. Las causas más frecuentes son:

- Ausencia o hipoplasia de una arteria pulmonar.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Enfisema localizado.

- Lobectomía.
- Reexpansión de neumotórax en pacientes con afección cardiaca.
- Enfermedad pleural.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Es un conjunto sindrómico ocasionado por embolias llegadas al pulmón. Su diagnóstico constituye un reto debido a su frecuente presentación, a la falta de signos o síntomas específicos y a los peligros del tratamiento. Es la complicación de numerosas enfermedades que predisponen a la trombosis venosa y, de forma secundaria, al desprendimiento de un trombo que se aloja en los pulmones.

Se reporta del 10 al 60 % de tromboembolismo pulmonar (TEP) en las autopsias. Según algunos autores, sobre la base de estudios realizados en pacientes admitidos en hospitales, se puede demostrar una incidencia del 23 % de los enfermos admitidos. De acuerdo con estas cifras, un hospital de 500 camas que admite aproximadamente 15 000 pacientes por año, debe tener unos 350 casos de embolismo pulmonar por año, de los cuales alrededor de 220 no se diagnosticarán. El embolismo pulmonar presenta una mortalidad muy alta, y tiene su origen en las venas profundas de las extremidades inferiores y de la pelvis.

Los hallazgos que encontramos en las radiografías de tórax tienen su explicación en la hipertensión pulmonar ocasionada por bloqueo mecánico del lecho arterial, unido a la vasoconstricción refleja por sustancias vasoactivas.

Hay que tener presente que no todas las embolias provocan infarto, lo que se explica por:

- El estado de la circulación pulmonar colateral, o sea, por las anastomosis que existen entre las arterias pulmonares y las bronquiales.
- La carga embólica inicial (material embólico).
- La suficiencia de la reserva vascular pulmonar.
- El éxito del proceso trombolítico.

Pueden encontrarse alteraciones entre el 40 y el 90 % de los pacientes con embolismo pulmonar. Los hallazgos pueden no ser específicos, o sea la radiografía es variada y compleja, pero cuando existe sospecha clínica adecuada, es posible que los hallazgos sean marcadamente sugestivos.

Hay que distinguir:

- El tromboembolismo sin infarto o hemorragia (no se ven imágenes de condensación pulmonar).

- El tromboembolismo con infarto (con imágenes condensantes pulmonares y pleurales de gran interés).

En la mayor parte de los casos se aprecian estos dos tipos de embolismo, como dos fases de la enfermedad; la primera fase, quizás, pase inadvertida.

Embolismo pulmonar sin infarto. La radiografía de tórax puede ser completamente normal. Cuando no ocurre esto pueden aparecer los siguientes hallazgos:

- Disminución de la vascularización en la zona afectada (signo de Westermark), dado por hiperclaridad debido a reducción del flujo sanguíneo, ya sea local o general; es más frecuente la primera, por oclusión de una rama lobar segmentaria o más pequeña. Su interpretación puede ser difícil, si no se acompaña de otros signos radiográficos de embolismo. Es importante realizar la comparación con radiografías previas para poder demostrar la existencia de cambios mínimos en el calibre vascular.
- Dilatación de una o varias ramas de la arteria pulmonar. Un signo muy valioso es el aumento de calibre de una arteria en sucesivas radiografías.
- Cor pulmonar: cuando hay una embolización masiva periférica o una embolización de grandes troncos arteriales pulmonares aparece el corazón con:
 - Dilatación del ventrículo derecho.
 - Abombamiento del arco medio.
 - Dilataciones de la vena cava superior.
 - Dilataciones de la vena ácigos.

Para llegar al diagnóstico del tromboembolismo pulmonar con o sin infarto pulmonar, es necesario usar el algoritmo imagenológico, que obliga a emplear otras técnicas radiográficas especiales para confirmar el diagnóstico (Fig. 3.10).

TRAUMATISMO DE TÓRAX

Con el desarrollo de la vida moderna, los accidentes son muy frecuentes, los que traen por consecuencia los traumatismos de diferentes aparatos y sistemas de órganos. El tórax con frecuencia se lesiona; es de gran importancia el rápido diagnóstico de las lesiones traumáticas del tórax, ya que dentro de él están comprendidos el corazón, los grandes vasos y el pulmón. Muchos de estos pacientes llegan a la unidad de cuidados intensivos por el compromiso de la vida que la mayoría de estos accidentes puede traer.



Fig. 3.10. Algoritmo imagenológico del tromboembolismo pulmonar.

En dependencia de si el agente traumatizante penetra o no a través de la pared torácica, los traumatismos pueden dividirse en abiertos o cerrados.

El grupo de lesiones que con mayor frecuencia se encuentra es:

– Lesiones parietales:

- Heridas no penetrantes.
- Contusión simple de tórax.
- Compresión torácica.

– Lesiones esqueléticas:

- Fracturas costales.
- Tórax batiente.
- Fractura de esternón.

– Lesiones pleuropulmonares:

- Neumotórax.
- Hemotórax.
- Contusión pulmonar.
- Hematoma pulmonar.
- Pulmón húmedo traumático.
- Atelectasias.

– Lesiones mediastínicas:

- Quilotórax.
- Neumomediastino.
- Hemopericardio.
- Lesiones traqueobronquiales (fisuras o rupturas).
- Conmoción, contusión y ruptura de:

Grandes vasos.
Esófago.
Corazón.

– Lesiones toracoabdominales:

- Lesión del diafragma
- Lesión de órganos intraabdominales y retroperitoneales.

– Lesiones toracovertebromedulares:

- Aplastamiento y fractura de cuerpos vertebrales.
- Lesiones de médula espinal.

A continuación se presentan algunas notas de interés sobre aspectos que deben tenerse en cuenta en las radiografías, puesto que obviarlos puede dar al traste con la vida del paciente.

Es necesario estar alerta ante los signos de ensanchamiento del mediastino superior o de acumulación de sangre sobre el vértice del pulmón izquierdo (signo del casquete extrapleurales apical izquierdo), que se debe a hemorragia por rotura del cayado aórtico en el espacio pleural del pulmón izquierdo. En esta zona (arco transversal) hay un defecto anormal de recubrimiento de la aorta por la pleura, y la sangre mediastinal puede pasar directamente a dicho espacio.

Una lesión infrecuente del pericardio significa su rotura, y el corazón se halla desplazado o dislocado, de forma similar a la ausencia congénita del pericardio izquierdo.

Las contusiones pulmonares ocasionan áreas similares a las de las neumonías, infiltrados homogéneos o nodulares. Adquieren mayor tamaño y densidad entre las 24 y 48 horas posteriores a la lesión. Se van resolviendo con lentitud y eventualmente se pueden retraer hasta el punto de sugerir un tumor pulmonar. Los hematomas pulmonares aparecen como densidades redondas u ovaladas desde el inicio.

Las hernias diafragmáticas traumáticas son más frecuentes a través del hemidiafragma izquierdo, por debilidad de este y por estar menos protegido; por el contrario, el derecho se encuentra protegido por la glándula hepática, y en las radiografías muestra una opacidad no homogénea, con varias imágenes transparentes en relación con las asas intestinales en la proyección del hemitórax izquierdo. Mediante la opacificación del tubo digestivo con medio de contraste yodado, se dibujará la parte herniada.

BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hausell DM. Imaging of diseases of the chest. 2ed. St. Louis: Mosby, 1995.
- Balk R, Bone RC. Clasificación de la insuficiencia respiratoria aguda. *Clin Med Norteam* 1983;(3):531-539.
- Blajot Pena I. Radiología clínica del tórax. 2.ed. Barcelona: Toray; 1977. p.151-167, 387-392, 406-415, 511-518, 663-675.
- Briggs DO. Infecciones pulmonares. *Clin Med Norteam* 1977;1163-1183, 2263.
- Bruwis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ. Respiratory Medicine. 2ed. Londres: WB Saunders; 1995.
- Crawford WO. Pulmonary injury in thoracic and no thoracic trauma. *Radiol Clin North Am* 1973; 527-541.
- De la Torre S, Pedrosa CS. El tórax en la unidad de cuidados intensivos. César S. Pedrosa, Rafael Casanova. En su: Diagnóstico por imagen. Compendio de Radiología Clínica. México: Interamericana/McGraw-Hill, 1990. p-155-157.
- Duane PG, Colice GL. Impact of noninvasives studies to distinguish volume overload from ARDS in acutely ill patients with pulmonary edema: analysis of the medical literature from 1966-1998. *Chest* 2000; 118: 1709-1717.
- Ely EW, Smith AC, Chiles C. Radiologic determination of intravascular volume status using portable, digital chest radiography: A prospective investigation in 100 patients. *Crit Care Med* 2001; 29(8): 1502-1512.
- Goodman LR. Valoración radiológica de las infecciones pulmonares. *Clin Med Norteam* 1980;(3):555-557.
- Kelley MJ, Elliot LD. Valoración radiológica del paciente con supesta enfermedad tromboembólica pulmonar. *Clin Med Norteam* 1975;(3):37.
- Martin GS, Ely EW, Carrol FE. The supine portable chest radiograph reflects changes in fluid balance. *Am J Respir Crit Care med* 2000; 161: A393.
- Meade MO, Cook RJ, Guyatt Gh. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 85-90.
- Milne E, Pistolesi M, Miniati M. The radiologic distintion of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 879-894.
- _____. The vascular pedicle of the heart and the vena azigos. I. The normal subject. *Radiology* 1984; 152: 1-8.
- Milne E. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema. *Radiology* 1989; 170: 891-892.
- Paredes S, Hipona F. Valoración radiológica de pacientes con traumatismo de tórax (sistema respiratorio). *Clin Med Norteam* 1975;1:67-95.
- Patchen EJ. Diagnóstico radiológico. Barcelona: Salvat; 1979. p.317-319, 343-346.
- Pedrosa CS. El tórax: Embolismo Pulmonar. Lesiones yatrogénicas del tórax. César S. Pedrosa, Rafael casanova. México: Interamericana/McGraw-Hill; 1990. p. 148-149.
- Pistolesi M, Milne ENC, Miniati M. The vascular pedicle of the heart and the vena azigos. Part II. Acquired heart disease. *Radiology* 1984: 152: 9-17.
- Pistolesi M, Miniati M, Milne E. The chest roentgenogram in pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6: 315-344.
- Reyes, MP. Neumonias basillares por gram negativos aerobios. *Clin Med Norteam* 1980;(3):357-377.
- Rodríguez RM, Moyers JP, Ligth RW. A guide to chest radiograph in the ICU. *J Crit Illn* 1999; 14: 538-549.
- Scalon GT, Unger JD. The radiology of bacterial and viral pneumonias. *Radiol Clin North Am* 1973;4:317-338.
- Shanies HM. Edema Pulmonar no cardiogénico. *Clin Med Norteam* 1977;6:1317-1336.
- Underwood GH, Newell JD. Radiología Pulmonar en la unidad de cuidados intensivos. *Clin Med Norteam* 1983;(6):1325-1346.
- Utuzon C. Neumonías por gram positivos. *Clin Med Norteam* 1980;(3):335-356.
- Wesley Ely E, Smith AC, Chiles C. Radiologic determination of intravascular volume status using portable, digital chest radiography: A prospective investigation in 100 patients. *Crit Care Med* 2001; 29(8): 1502-1512.

ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL EN EL ENFERMO GRAVE

A. HERNÁNDEZ GARCÍA

La ultrasonografía o ecografía es un método imagenológico no invasivo, de amplia utilidad en el diagnóstico médico, que permite, de una forma rápida y sencilla, llegar a obtener una información importante sobre el enfermo.

Los pacientes que proceden de las unidades de cuidados intensivos requieren, en muchas ocasiones, de este servicio. Hay que tener presente que en los casos que resulte difícil el traslado al servicio de ultrasonografía, existen equipos portátiles, con los cuales el ultrasonografista llega al lecho del enfermo para realizar la exploración ecográfica con resultados muy parecidos.

Mediante este examen se pueden diagnosticar muchas afecciones o se obtienen otras informaciones que van a permitir llegar al diagnóstico final, sin tener que llegar a la tomografía; tal es el caso de algunas colecciones líquidas en el tórax, las colecciones intraabdominales, las pancreatitis complicadas, algunos cuadros oclusivos, en la evaluación de la sepsis puerperal, entre otras. Por eso, este examen se solicita con frecuencia en los ingresados en las unidades de cuidados intensivos.

PANCREATITIS AGUDA

El diagnóstico de las enfermedades del páncreas es todavía uno de los problemas que más dificultades ha planteado a la medicina, ello se debe a la especial situación anatómica que ocupa este órgano.

El ultrasonido tiene un lugar importante entre los diferentes métodos que se emplean en el estudio del páncreas, por su inocuidad, su alta fiabilidad en el diagnóstico, porque requiere una mínima preparación, no se mo-

lesta al enfermo, dura poco tiempo y permite el control evolutivo de la enfermedad cada vez que sea necesario.

Anatomía normal del páncreas. El páncreas es un órgano retroperitoneal que mide entre 10 y 15 cm de largo; está situado debajo de la cara inferior del hígado, del estómago, del colon transversal y de la bolsa epiploica, y delante de la arteria aorta, de la vena cava inferior y de la primera y segunda vértebra lumbar. Tiene comúnmente una forma de media luna y un contorno definido.

En el 10 % aproximadamente de los enfermos con pancreatitis aguda no se puede observar de forma adecuada el páncreas por el íleo parálitico concomitante y por no poder utilizar las maniobras requeridas que ayudan a la exploración de esta región, debido al mal estado que, por lo general, presentan estos pacientes. Se plantea que alrededor de dos tercios de los enfermos con pancreatitis aguda tienen una apariencia pancreática normal.

Las características sonográficas de las pancreatitis agudas son:

- Aumento de tamaño de la glándula: puede haber un aumento difuso del páncreas que alcance de tres a cuatro veces su tamaño normal. En ocasiones, el agrandamiento no es difuso, sino que puede ser en la cabeza o en la cola; esto se conoce con el nombre de pancreatitis focal.
- Alteraciones del contorno: el contorno del páncreas es borroso y poco definido debido a la inflamación peripancreática.
- Alteraciones de la estructura interna: debido al edema inflamatorio, el parénquima pancreático se torna hipoecogénico; resulta interesante y hay que tener en cuenta que la imagen ecográfica del edema pancreático

puede persistir durante largo tiempo, inclusive varias semanas, a pesar de haberse normalizado las cifras de amilasa.

Existen tres formas de presentación de la pancreatitis aguda:

- Pancreatitis aguda edematosa: se observa un aumento difuso del tamaño de la glándula, con distorsión del parénquima y disminución de su ecogenicidad, y puede observarse un conducto pancreático dilatado. La presencia de colédoco litiasis puede ser detectada y esta puede ser la causa de la pancreatitis aguda.
- Pancreatitis aguda flemonosa: ultrasonográficamente es esencial la demostración de la naturaleza sólida del agrandamiento difuso glandular o de la masa focal que puede ocurrir dentro o fuera del páncreas. También puede guiarse el drenaje del flemón por ultrasonido. Esta variedad es más vista en pacientes con una evolución clínica prolongada, caracterizada por dolor persistente y leucocitosis.
- Pancreatitis aguda necrotizante: es la forma más grave. Se caracteriza por erosión de pequeños vasos sanguíneos, hemorragia intersticial y necrosis del parénquima. Es mucho mejor detectada por tomografía axial computadorizada (TAC) contrastada que por ultrasonido.

COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

El estudio evolutivo por ultrasonido en pacientes con pancreatitis aguda ha demostrado tener una enorme importancia para el diagnóstico y seguimiento de las posibles complicaciones.

Las complicaciones que pueden ser evaluadas por ultrasonido son las que aparecen a continuación.

Ascitis pancreática. Cuando existe ascitis de pequeña cuantía debe buscarse en el espacio hepatorenal o entre la pared posterior del estómago y el páncreas. La pancreatitis aguda puede ocasionar un exudado que emigra por el ligamento hepatogástrico hasta la vesícula imitando una colecistitis, ya que se dispone como una banda ecolúcida que rodea la vesícula biliar. El exudado puede extenderse también a la región subcapsular del bazo y del hígado.

Esplenomegalia. La presencia de un bazo aumentado de tamaño en un paciente con una pancreatitis aguda debe hacernos pensar en la posibilidad de una trombosis de la vena esplénica.

Derrame pleural. Es en el lado izquierdo y se observa como todo líquido, en forma de una imagen ecolúcida por encima del diafragma.

Compresión del colédoco. Puede ocurrir una compresión de tipo extrínseca del colédoco con su dilatación y ocasionarse el cuadro conocido como íctero obstructivo extrahepático.

Íleo paralítico. Se pueden observar asas del intestino delgado llenas de líquido con un diámetro inferior a 3 cm.

Seudoquistes pancreáticos. En la forma aguda de la pancreatitis, los pseudoquistes solo ocurren en el 4 % de los casos; resultan de la rotura del conducto pancreático que provoca una extravasación de secreciones enzimáticas en el páncreas o en el tejido peripancreático.

En el ultrasonido, el pseudoquiste aparece como una masa ecolúcida, con refuerzo de la pared posterior, de contornos nítidos y regulares, bien delimitados de los órganos vecinos, que pueden estar multiloculados, ser redondos u ovals (Fig. 3.11).



Fig. 3.11. Seudoquiste pancreático.

Los pseudoquistes pueden localizarse en cualquier sitio de la cavidad abdominal y es posible que hasta emigren al mediastino. No todos son ecolúcidos, ya que en algún momento de su evolución pueden presentar dentro fibrina, coágulos o material necrótico, estructuras que por alterar la impedancia acústica provocan ecos internos.

Puede ocurrir rotura espontánea del pseudoquiste en el 5 % de los casos, la más frecuente es en el estómago y duodeno; y la más grave, que es en el espacio peritoneal, se demostrará o se sospechará cuando el quiste disminuya de volumen y se encuentre líquido libre en la cavidad peritoneal. También se ha descrito rotura en la cavidad pleural y formación de empiema.

Se ha demostrado que en el 20 % de los casos, estos pseudoquistes pueden desaparecer espontáneamente.

PERITONITIS AGUDA

El ultrasonido es un método sencillo para demostrar la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Si es poco importante debe buscarse en todas las zonas declives del abdomen y de la pelvis, sobre todo en el espacio hepatorenal, periesplénico, espacios subfrénicos, celda vesicular, canales parietocólicos, transcavidades de los epiplones y fondo del saco de Douglas (vesicorrectal en el hombre).

Este líquido, cuando es debido a una peritonitis, adopta un aspecto hipoecogénico heterogéneo, tiende a localizarse y, al cambiar al paciente de posición, se moviliza poco.

Se puede encontrar líquido intraperitoneal sin significado anormal en el 20 % de los pacientes durante los cuatro primeros días posteriores a una cirugía abdominal y en el 2,5 % tras dos semanas de evolución. Este líquido es, por lo general, poco abundante, se acumula en el lugar de la cirugía y alrededor de los órganos vecinos. Su cantidad disminuye con el tiempo.

COLECCIONES

En el abdomen, las colecciones líquidas pueden localizarse extraperitonealmente o intraperitonealmente. En el primer caso están las colecciones situadas en el espacio preperitoneal (pared abdominal) y en el espacio retroperitoneal.

COLECCIONES DE LA PARED ABDOMINAL (PREPERITONEAL)

Son por lo general seromas, hematomas o abscesos relacionados con cirugía previa o traumatismo.

Hematomas de los músculos rectos. Sonográficamente pueden ser de tamaño variable; en las primeras horas son ecolúcidos y en los días posteriores presentan ecos internos debido a coágulos formados en su interior; cuando se lisan vuelven a ser ecolucentes.

Hematoma subfascial. Se localiza dentro del espacio prevesical y ocurre por la rotura de las venas epigástricas inferiores durante una cesárea. Sonográficamente aparece una colección hipoecogénica, heterogénea, posterior a los músculos rectos abdominales y anteriores a la vejiga.

Abscesos. El absceso de la pared abdominal puede deberse a la infección de una incisión quirúrgica, fístulas, tumores, enfermedad de Crohn, etc. Aparece como una imagen hipoecogénica heterogénea, que puede presentar ecos con sombra detrás debido a burbujas de gas.

COLECCIONES LÍQUIDAS RETROPERITONEALES

Desde el punto de vista sonográfico no es posible distinguir los diferentes tipos de colecciones. Los linfocelos y los urinomas deben ser completamente ecolúcidos si no están infectados, si lo están se podrán ver ecos en su interior.

En su inicio, el hematoma es ecolúcido, pero en días sucesivos, con la formación de coágulos, puede presentarse con ecogenicidad interior.

Los abscesos pueden visualizarse como masas ecolúcidas o complejas, en dependencia de la cantidad de pus o restos necróticos que tengan en su interior.

Las colecciones líquidas en el espacio pararenal posterior desplazan al riñón hacia arriba y las situadas en el espacio anterior lo desplazan hacia abajo.

COLECCIONES INTRAPERITONEALES

Espacio subfrénico izquierdo. La visualización del absceso en esta región puede mostrar dificultades. Debe realizarse la exploración a través del lóbulo izquierdo del hígado, del estómago lleno de líquido y del bazo con cortes intercostales, y el paciente debe estar acostado en una posición semioblícuca. Cuando el enfermo está esplenectomizado, el estómago o el intestino tienden a ocupar este espacio, y si estos órganos están llenos de líquidos pueden confundirse con un absceso; frente a esta situación podemos pasar una sonda nasogástrica y efectuar aspiración de este contenido, lo que, en ocasiones, nos aclara la duda. La figura 3.12 nos muestra la imagen ultrasónica de un absceso subfrénico izquierdo.



Fig. 3.12. Banda ecolúcida con múltiples *detritus* en su interior, por debajo del hemidiafragma izquierdo, en relación con absceso subdiafragmático a este nivel.

Espacio inframesocólico. Las colecciones líquidas pueden estar en el espacio vesicouterino; se sitúan entre la cara posterior de la vejiga y la anterior del útero, en el espacio rectouterino (en el fondo del saco de Douglas). Los abscesos pélvicos originados por diverticulitis, apendicitis y enfermedades inflamatorias del intestino tienden a englobar las asas intestinales y a fijarlas, además se visualizan con poco peristaltismo.

Los abscesos de origen ginecológico pueden ser unilaterales o bilaterales, con ecos internos debidos a burbujas de gas. Raras veces se observa *septum* en los abscesos de la cavidad abdominal; en ocasiones se pueden ver como una estructura sólida cuando están llenos de material ecogénico.

Hematomas. Las características sonográficas dependen del momento en que se realiza el ultrasonido; en las primeras horas es sonoluciente. Después de las 24 horas, los coágulos forman ecogenicidad interna. Generalmente, al mes, los coágulos se licúan y el hematoma se convierte en un seroma crónico ecolúcido, además pueden verse imágenes ecogénicas en su interior con sombra sónica, por detrás, debido a calcificaciones.

Espacio subfrénico derecho. Se visualiza mejor realizando cortes longitudinales subcostales e intercostales. Es muy importante identificar el diafragma para poder distinguir si se trata de un derrame pleural o una colección subfrénica. El diafragma se mueve poco o nada, y la colección subfrénica se visualiza entre el diafragma y la cápsula del hígado, en forma de una imagen ecolúcida o compleja que parece una luna creciente.

Absceso subhepático derecho. Aparece como una imagen en media luna, ecolúcida o con ecos en su interior, puede verse aislada o extenderse al espacio subfrénico derecho y al espacio paracólico derecho.

Absceso tuboovárico. Se presenta como una imagen ecolúcida irregular de pared gruesa, con ecos internos. Puede verse una interfase liquidocelular dentro de una masa predominantemente líquida, pero sin reforzamiento de la pared posterior. El diagnóstico diferencial con una hidrosalpinx o con asas intestinales llenas de líquidos es a veces difícil.

TRAUMATISMOS ABDOMINALES

LESIONES ESPLÉNICAS

En los traumatismos abdominales, el bazo es el órgano que con mayor frecuencia se lesiona.

Ultrasonográficamente, los signos de lesión esplénica pueden ser una esplenomegalia o imágenes ecolúcidas dentro del parénquima esplénico por hematomas. La presencia de laceración se visualiza como una imagen ecolúcida lineal que, desde la periferia del bazo, penetra varios centímetros en el parénquima; puede encontrarse líquido subcapsular o pericapsular en forma de banda ecolúcida y se visualiza líquido libre en la cavidad peritoneal, sobre todo, en el espacio hepatorenal, esplenorenal y en hemiabdomen inferior.

LESIONES HEPÁTICAS

Hematomas intrahepáticos. En estadios precoces, los coágulos dentro del parénquima hepático pueden dar una imagen isoecogénica que puede pasar inadvertida; pocas horas después se forma una masa ecolúcida de contornos irregulares y que, a partir de las 24 horas, se visualiza ecogénica, sólida y heterogénea. Dentro de este patrón se puede observar *septum*. Estos hematomas pueden infectarse, y conectarse con las vías biliares provocando hemobilia e íctero obstructivo.

Hematomas subcapsulares. Son hematomas que presentan un margen periférico nítido (el de la cápsula hepática) y un contorno interno irregular; se observan ecolúcidos en la primeras 24 horas y después adquieren un aspecto ecogénico o complejo con trabeculaciones por líneas de fibrina o coágulos.

La vesícula biliar rara vez muestra una rotura traumática, pero puede hallarse rellena de sangre que aparecerá con un contenido ecogénico y sedimentación. Secundaria a este traumatismo inicial puede presentarse una colecistitis aguda (postraumática). Se debe valorar, además, el estado de las venas suprahepáticas, de la vena cava, de la vena porta y de sus ramas, así como de la arteria hepática. Esto se analiza mejor con la utilización de Doppler color.

LESIONES RENALES

En el 10 % aproximadamente de los traumatismos abdominales existe lesión renal, y se asocia con otra lesión visceral o torácica entre el 10 y el 20 % de los casos.

Contusión renal. La hemorragia microscópica en el parénquima renal (hematoma) se observa como un engrosamiento del parénquima que puede ser ecolúcido (temporal) o ecogénico si el ultrasonido se realiza más tarde.

Fractura renal. Sonográficamente se puede observar la separación del riñón en dos partes. Entre ambas

existe un área ecogénica que corresponde a la zona de la fractura. Siempre se visualiza un hematoma perirrenal.

Hematoma perirrenal. Se visualiza como una banda ecolúcida en los primeros momentos del traumatismo alrededor del riñón, delimitada por la fascia del gerota; con el transcurso de los días se originan coágulos internos que provocan ecos y se ve una imagen compleja. Pueden apreciarse calcificaciones cuando los hematomas se hacen crónicos.

Hematoma subcapsular. Se observa como una imagen de colección, ecolúcida que provoca indentación del borde externo del parénquima renal (Fig. 3.13).

Mioglobinuria. Cuando existe un traumatismo muscular importante puede haber una insuficiencia renal por mioglobinuria; por ultrasonido se observa un aumento de la ecogenicidad de la cortical con conservación de los límites corticomedulares.

Trombosis traumática de la arteria renal. Se observa una estrechez de la luz arterial con la presencia de ecos de poca amplitud en el *lumen*. El infarto renal que sigue a la trombosis origina áreas hipocogénicas o ecolúcidas. En estos casos es imprescindible realizar una ecografía con Doppler, donde se observaría ausencia de flujo en dicha arteria.

Fístulas arteriovenosas. Ecográficamente se observan múltiples estructuras tubulares ecolúcidas en el seno renal que terminan desaguando en una masa quística. El estudio con Doppler muestra un flujo turbulento en esta masa quística. La arteria y la vena renal se visualizan dilatadas.



Fig. 3.13. Imagen ecolúcida subcapsular renal derecha en relación con hematoma.

LESIONES PANCREÁTICAS

El estudio sonográfico es dificultoso por el fíleo reflejo y comúnmente el mal estado del paciente.

El contorno del páncreas se puede visualizar irregular en el caso de fractura del órgano; por la sangre acumulada en su interior, el parénquima se torna hipocogénico y puede simular una pancreatitis aguda. Normalmente se pierden las relaciones vasculares. Los hematomas se pueden ver grandes y septados.

Las complicaciones que pueden detectarse por ultrasonido en los traumatismos pancreáticos son:

- Compresión del colédoco por hematoma.
- Seudoquistes del páncreas; estos pueden resolverse espontáneamente en pocos días.

BIBLIOGRAFÍA

- Bree R, Silver TM. Sonography of bladder and perivesical abnormalities. *AJR* 1981; 136:1101-1103.
- Donovan PS, Lauders RC, Siegelman SS. Collections of fluid after pancreatitis: evaluation by CT and ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1982; 4: 653-665.
- Fuery PC, Lawson TL. Acute pancreatitis. In: Freeng P.C, Lawson TL. *Radiology of the pancreas*. New York: Springer-Verlag; 1982: 169-222.
- González AC, Bradley EL, Clements JL. Pseudocyst formation in acute pancreatitis: ultrasonic evaluation of 99 cases. *AJR* 1976; 127: 315-317.
- Krissel HY, Margulis AR, Booding GW, Filly RA, Moss AA, Korobkin M. CT scanning or ultrasound in the evaluation of pancreatic pseudocysts: a preliminary comparison. *Radiology* 1978; 126: 153-157.
- Kwok-Lin JF, Zikman JM, Cockshott WP. Carcinoma of the pancreas: the role of computed tomography. *Radiology* 1980; 137:731-734.
- Limeone JF, Wittenberg J, Ferruci JT. Modern concepts of imaging the pancreas. *Invest Radiol* 1980; 15:6-18.
- Meyers MA. *Dynamic radiology of the abdomen. Normal and pathologic anatomy*. 3ed. New York, Springer-Verlag; 1988.
- Muller PR, Simeone JF. Intra abdominal abscesses: diagnosis by sonography and computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1983; 21: 425-443.
- Shaper RB, Silvis SE. Pancreatic pseudo-pseudocysts. *Am J Surg* 1974, 127: 320-325.
- Taylor KJ, Wasson JF, De Grauff C, Rosenfield AT, Andiole VT. Accuracy of grey-scale ultrasound in the diagnosis of abdominal and pelvic abscesses in 220 patients. *Lancet* 1978; 1:83-84.

ECOCARDIOGRAMA EN EL PACIENTE GRAVE

F. ACOSTA ARMAS

Los estudios ecocardiográficos han sido una de las herramientas más usadas en los últimos años para diagnosticar y tomar decisiones en la práctica médica en general, por ser un método no invasivo de fácil repetición y por proporcionar una enorme información de las estructuras cardíacas y los grandes vasos, así como de su funcionalidad normal o de estados patológicos muy diversos.

Se hace necesario señalar que un correcto estudio ecocardiográfico aporta una inmensa información diagnóstica, lo que implica una adecuada toma de decisiones en los pacientes en general, máxime si se encuentran en estado crítico; lo contrario, es decir, un diagnóstico erróneo o incompleto, puede conducir a consecuencias francamente lamentables.

Los adelantos tecnológicos de los últimos años han sido los principales protagonistas que han asistido a un espectacular avance de la ecocardiografía, dentro de los cuales el Doppler, con sus diferentes modalidades (pulsado continuo y codificado a color), han desempeñado un importante papel, así como las técnicas de mejoramiento de imagen, entre las que se encuentran la ecocardiografía transesofágica, la imagen armónica (segundo y tercer armónico), el modo M anatómico u omnidireccional, la detección automática de bordes, el color Kinesia, el *power* Doppler, la imagen de Doppler histórica, el uso de nuevos agentes de contraste que muestran similares propiedades reológicas de las células rojas sanguíneas, el ecocardiograma tridimensional, el eco estrés, el eco intracoronario, etc.

En resumen, los mencionados adelantos de la técnica aplicados a la ecocardiografía la han convertido

en una herramienta de indudable valor en la práctica médica diaria, de aquí la singular importancia que debe dársele.

INFARTO CARDÍACO AGUDO

Las anomalías de contractilidad segmentarias de las paredes ventriculares, sobre todo del ventrículo izquierdo (VI), han sido señaladas como típicas de la cardiopatía isquémica; en la actualidad se sabe que dichas anomalías pueden ser vistas en algunos pacientes con cardiopatías dilatadas, hemorragias subaracnoideas y anorexia nerviosa.

La regla general es que durante la sístole ventricular ocurre un aumento de grosor de las paredes ventriculares, así como una incursión, mayor de 5 mm, del endocardio ventricular; la escasa motilidad (menor de 5 mm) y el pobre engrosamiento sistólico definen la hipocinesia, mientras que la ausencia de engrosamiento con nula motilidad sistólica caracteriza a los segmentos acinéticos. La discinesia es definida como el movimiento contrario de determinadas zonas de los ventrículos. Estas anomalías de contractilidad ocurren en etapas tempranas del episodio isquémico agudo.

Las técnicas de mejoramiento de imagen, como la imagen armónica (segundo y tercer armónico), el modo omnidireccional o modo M anatómico, la detección automática de bordes o colorquinesia, la caracterización histórica, el Doppler histórico, etc. han facilitado el análisis de la función regional de forma cuantitativa y no subjetiva.

El empleo de agentes de contraste en los últimos años ha permitido, además de mejorar la imagen, analizar el flujo coronario y de la microcirculación e, incluso, responder algunas interrogantes como es el hecho de que después de una trombólisis o angioplastia aparentemente eficaz, no exista una recuperación de la función de la zona afectada por la isquemia, lo que ha sido llamado fenómeno de no reflujo o bajo flujo, y en cuya explicación fisiopatológica está involucrada una inadecuada vasorregulación de la microcirculación.

La ecocardiografía de estrés prealta, con bajas dosis de dobutamina, nos permite (además de ver el área infartada) la detección del miocardio viable, el cual es potencialmente reversible si se aplica una revascularización coronaria (angioplastia, *bypas* aortocoronario, angiogénesis), sobre todo si es puesta de manifiesto la denominada respuesta bifásica, es decir, mejoría de la función regional con bajas dosis de dobutamina (por ejemplo, segmentos acinéticos que regresan a la normalidad o parcial normalidad) y que vuelven a un estado inicial o empeoramiento (discinéticos) si aumentamos la dosis de dobutamina, lo que indica que se ha alcanzado el umbral isquémico del área en cuestión y que se beneficiaría con las técnicas mencionadas.

Mediante el ecocardiograma, además de ver el tamaño del infarto, se pueden detectar las complicaciones de este. El VI puede ser segmentado en 16 porciones para su análisis (Fig.3.14), así como el índice de movimiento de pared; las vistas más usadas son la paraesternal de eje largo y corto, y la apical de cuatro cavidades y dos cavidades. Además del VI, también puede ser analizado el ventrículo derecho y es posible hacer cálculos de la función ventricular, sea derecha o izquierda (gasto pulmonar o sistémico), además de realizar una evaluación del estado hemodinámico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del IMA son las siguientes:

- Regurgitación mitral (rotura de músculos papilares o cuerdas tendinosas y disfunción de músculos papilares).
- Rotura cardiaca (rotura del tabique interventricular o de pared libre y pseudoaneurisma ventricular).
- Aneurisma ventricular.
- Trombos intraventriculares y auriculares.
- Remodelado ventricular y expansión del área infartada.

Regurgitación mitral (rotura de músculos papilares o cuerdas tendinosas, disfunción de músculos papilares). Puede ser provocada por cualquiera de las complicaciones señaladas; la causa más común es la disfunción de músculos papilares, ya sea porque el músculo está sometido a una isquemia aguda o porque está implantado sobre el área de la pared que se encuentra con marcadas anomalías de contractilidad (discinética, área de expansión, etc.) y, por consiguiente, no puede ejercer la adecuada tensión sobre las cuerdas tendinosas y estas sobre las valvas mitrales, de modo tal que ocurre regurgitación mitral durante la sístole ventricular.

Es usual auscultar un soplo cardiaco en los pacientes con regurgitación mitral de causa isquémica y síntomas de congestión pulmonar de diferente grado. Mediante el ecocardiograma con Doppler color se puede poner de manifiesto el grado de regurgitación, calcular el área de jet (chorro), la vena contracta, y la fracción de regurgitación para cuantificarla, además con el Doppler continuo se evidencia la insuficiencia mitral y se calcula el gradiente de presión entre VI y AI. El Doppler pulsado nos permite evaluar el patrón de flujo de las venas pulmonares y de la válvula mitral para hacer cálculos de la presión capilar pulmonar (Pcap), de presión de AI y de presión diastólica final del VI:

$$P_{cap} = 0,93 \times EDR - 0,15 \times SF + 0,03(DAR-DA) + 0,87 \times E/A + 16,2$$

EDR: velocidad de desaceleración de la onda E mitral.

SF: fracción sistólica de la velocidad del flujo venoso pulmonar pico.

DAR-DA: diferencia de duración entre el flujo venoso pulmonar retrógrado y la onda A mitral.

E: onda de llenado ventricular rápido en el flujograma vital.

A: onda de contracción auricular en el flujograma vital.

Esta fórmula es útil para el cálculo de la Pcap en caso de insuficiencia mitral, mientras que la siguiente resulta ventajosa para dicho cálculo en ausencia de insuficiencia mitral:

$$P_{cap} = 1,85 \times EDR - 0,1 \times SF + 10,9$$

En la práctica diaria, nosotros utilizamos el método de colocar el Doppler pulsado en la vena pulmonar derecha y de acuerdo con el valor de la onda A retrógrada, la cual debe ser coincidente con el PR del ECG, inferimos el valor de la Pcap; se considera que cuando la onda A retrógrada es menor que 30 cm/s, la Pcap

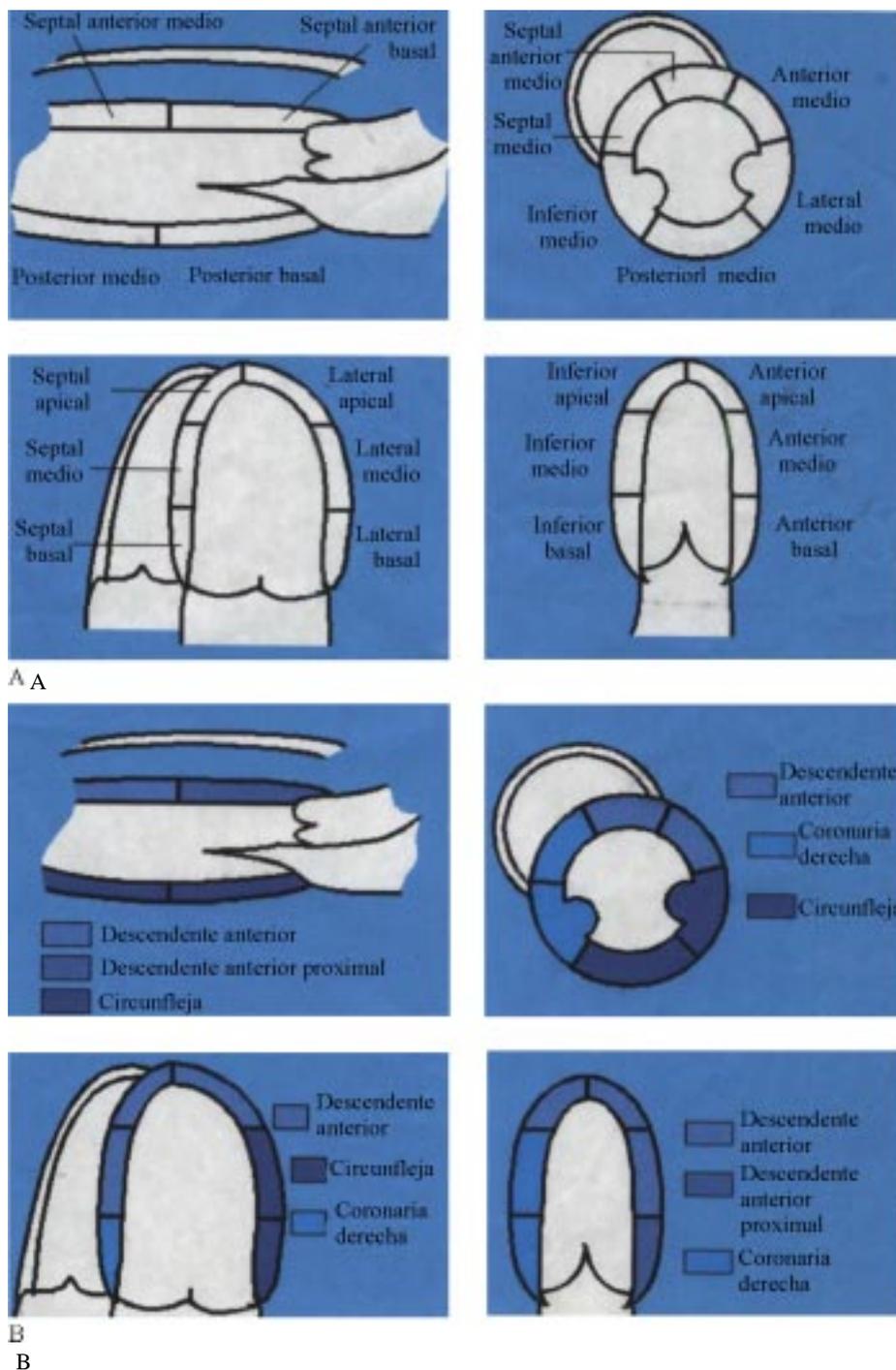


Fig. 3.14. Segmentación del ventrículo izquierdo. A) Segmentación según Sociedad Americana de Ecocardiografía. B) Relación entre segmentación del ventrículo izquierdo y riego coronario.

es inferior a los 12 mmHg; con valores de onda entre 30 y 35 cm/s, la Pcap se encuentra entre 12 y 14 mmHg; cuando la onda A retrógrada es mayor que 35 cm/s, la Pcap es superior a 15 mmHg (Fig.3.15).

Además, mediante el ecocardiograma se debe hacer un análisis global de la función ventricular.

La rotura de cuerdas tendinosas o músculos papilares son complicaciones graves que provocan verdaderas catástrofes hemodinámicas y marcado edema pulmonar. El eco 2-D nos aporta una valiosa información sobre la

estructura involucrada; el más frecuentemente afectado es el músculo papilar posteromedial, por tener una irrigación única, mientras que el anterolateral, a pesar de tener una doble irrigación, no está exceptuado de dicha complicación.

Ecocardiográficamente se puede precisar el sitio de rotura (cuerpo, cabeza, etc.) con *Valve flail mitral leaflet*, el cual ocasiona una protrusión en la AI de la valva comprometida con su aparato subvalvular. El Doppler color es de mucha utilidad para ver el grado de dirección del

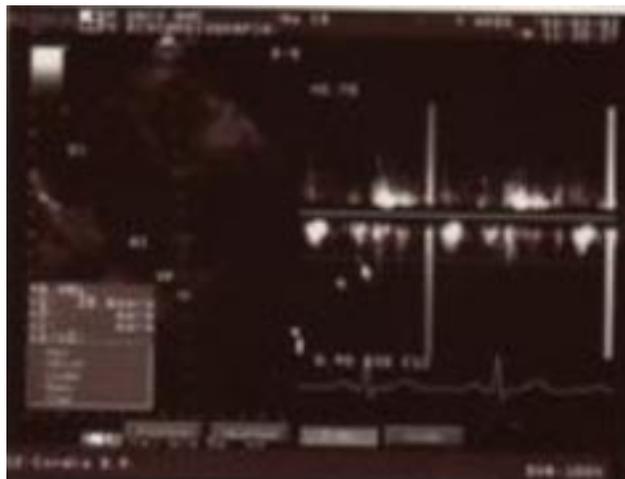


Fig. 3.15. A la izquierda se observa Doppler pulsado, colocado en la vena pulmonar derecha. A la derecha se aprecia onda A retrógrada (flecha), que coincide con PR, y muestra valores normales (28,6 cm/s).



Fig. 3.16. Valva anterior de la válvula mitral que hace protrusión en la aurícula izquierda por rotura de la cuerda tendinosa (flecha).

chorro de regurgitación (Fig. 3.16); mediante el Doppler pulsado y continuo se pueden realizar los cálculos hemodinámicos mencionados.

Rotura cardíaca

Rotura del tabique interventricular. Es una complicación que provoca una alta mortalidad y, al menos, es potencialmente solucionable mediante la cirugía. Se presenta por lo general dentro de la primera semana, de acuerdo con la localización del infarto cardiaco agudo.

La vista subxifoidea y la paraesternal (eje largo y corto) son muy útiles para localizar el sitio de rotura, el cual aparece como una zona libre de ecos en el tabique interventricular mediante el eco 2-D; puede que ocurra una rotura única o múltiple, aunque la primera es la más frecuente.

El ecocardiograma 2-D, junto con la inyección de contraste (solución salina) en vena periférica o mediante catéter venoso central, pone de manifiesto el efecto de "barrido" de las burbujas de contraste por el cortocircuito de izquierda a derecha; menos frecuentemente se observan burbujas en el VI como expresión de cortocircuito bidireccional (Fig. 3.17). El eco Doppler combinado con el 2-D es muy útil para poner de manifiesto dicha complicación; mediante el eco codificado a color se puede ver el sitio exacto de fase del color a nivel del tabique interventricular, el cual se visualiza como un jet que muestra altas velocidades de dependencia de las diferencias de presiones entre el VI y VD, así como gran turbulencia. Se puede calcular cortocircuito de izquierda a derecha deduciendo el gasto pulmonar (QP), al cual se le resta el gasto aórtico o sistémico (QS).

$$\text{Flujo pulmonar (QP)} = \frac{\text{Velocidad integral de flujo pulmonar}}{\text{Área de sección transversa pulmonar}} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

$$\text{Flujo aórtico o sistémico (QS)} = \frac{\text{Velocidad integral de flujo aórtico}}{\text{Área sección transversa aórtica}} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

$$\text{Volumen del cortocircuito} = \text{QP} - \text{QS}$$



Fig. 3.17. Rotura del tabique interventricular con paso de color del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho.

Rotura de la pared libre ventricular:

- Parcial o pseudoaneurisma: ocurre a causa de una rotura de la pared del VI, pero el hemopericardio es muy pequeño, ya que el pericardio tapa dicha rotura, de manera que se produce taponamiento cardiaco. El tamaño es variable, pero a diferencia del aneurisma verdadero, el cual se ve más hacia la punta del VI, este se localiza con mayor frecuencia hacia la

pared posterior del VI; por lo general tiene un cuello estrecho y sus paredes son finas, además no es inusual observar trombos en su interior mediante el eco 2-D. Es frecuente observar el signo de contraste espontáneo dentro de él, lo que indica cierto grado de estasis sanguínea a este nivel.

- Rotura de la pared libre: ocurre, por lo general, durante la primera semana del IMA y tiene una incidencia variable, según diferentes autores entre el 4 y el 24 %. Nosotros encontramos una incidencia de 16,9 % en un análisis de 501 fallecidos por IMA. La rotura de la pared libre causa hemopericardio con taponamiento cardíaco y muerte en un plazo relativamente corto, de aquí la gran utilidad de tener un ecocardiógrafo cercano al enfermo. Es importante detectar pronto el fenómeno de expansión, así como zonas de marcado afinamiento de la pared ventricular y derrame pericardio como signos premonitorios de rotura de la pared libre del VI.

Aneurisma ventricular. El aneurisma del VI es ocasionado por un gradual adelgazamiento (ver expansión del área infartada) con abombamiento, tanto sistólico como diastólico, de las paredes del VI (Fig. 3.18); su localización es anterior o anteroapical del 85 al 90 % de los casos, pero en él no existe un cuello verdadero y, por lo tanto, no hay discontinuidad del endocardio como ocurre en el pseudoaneurisma. Con frecuencia se aprecia la formación de trombos dentro del área aneurismática, lo que se pone de manifiesto con el eco 2-D, así como el signo de contraste espontáneo.

Trombos intraventriculares e intraauriculares. Los trombos intracardíacos, sean auriculares o ventriculares, pueden observarse mediante el eco 2-D



Fig. 3.18. Aneurisma del ventrículo izquierdo hacia la región septomedial y apical, puesto de manifiesto por medio del *power angio*.

en casos de cardiopatía isquémica, miocardiopatías, valvulopatías mitrales, prótesis valvulares, etc. Un trombo reciente presenta un diagnóstico difícil, ya que sus propiedades acústicas son semejantes a las de la sangre, mientras que los trombos más antiguos están más organizados e inclusive calcificados, y entonces son más fáciles de diagnosticar.

El signo de contraste espontáneo (una especie de turbulencia en el área donde se forma el trombo), que ha sido mejor definido mediante el eco transesofágico, indica un trombo en formación. Se debe describir la localización del trombo (ventricular, auricular), tamaño, características (laminar, pediculado, mural) y, además, se deben utilizar varias vistas antes de categorizar su presencia (Fig. 3.19).



Fig. 3.19. Trombo en la punta del ventrículo izquierdo.

Expansión del área infartada. El fenómeno de expansión del área infartada ocurre, por lo general, en las primeras 24 a 72 horas del comienzo de IMA, sobre todo de cara anterior (oclusión de la arteria coronaria descendente anterior); es más frecuente cuando se acompaña de hipertensión arterial. Durante este ocurre un abombamiento y afinamiento del área infartada, causados por deslizamiento o alargamiento de los miocitos, con movimientos de "visagras" en sus extremos. Dicho mecanismo puede contribuir a rotura cardíaca, formación de aneurismas, proceso de remodelado ventricular, dilatación cardíaca y perpetuación de la insuficiencia cardíaca.

FUNCION VENTRICULAR SISTOLICA

El análisis de la función ventricular sistólica es de gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones en la mayoría de las cardiopatías.

Muchas han sido las técnicas que han intentado cuantificar los volúmenes ventriculares y los cálculos de función ventricular; la ecocardiografía es una de las más usadas por su rapidez, fácil repetición, no agresividad y relativo bajo costo, pero para obtener imágenes confiables se necesita una adecuada definición de los bordes endocárdicos e inclusive asumir ciertos modelos geométricos.

Por lo general, los segmentos laterales y apicales son los de peor visualización, aunque con las técnicas de mejoramiento de imagen, como es el segundo armónico, técnica que difiere de la imagen fundamental en que transmite el ultrasonido a una frecuencia fundamental y lo recibe a su segundo armónico, es decir, al doble de la frecuencia fundamental, se logra una mejor visualización. Otra técnica que mejora la imagen es el eco de contraste, modo M omnidireccional, modo M anatómico o fru angular modo M, el cual es un sistema que nos permite obtener una imagen en tiempo (modo M) a través de cualquier línea de interés trazada por el operador simplificando errores de mediciones diastólicas y sistólicas. Otras muchas técnicas o adelantos tecnológicos han mejorado las imágenes ecocardiográficas como es el *power* angio, color Kinesia, etc., sin olvidar el eco transesofágico, el seguimiento inteligente de estructuras cardiacas, el posprocesado de imágenes tridimensionales temporales, etc.

En la práctica clínica es usual la estimación visual por parte del ecocardiografista de la función ventricular, pero sin dudas esta guarda una íntima relación con la experiencia del observador y, por lo tanto, está sujeta a la variabilidad interobservador.

Entre los métodos más utilizados para cálculos de volúmenes y función ventricular se encuentran el de Pombo y Teichholz, así como el propuesto por Simpson o de área longitud; los dos primeros son los más usados en la práctica y se basan en las mediciones de los diámetros del VI en telediástole y telesístole para aplicar las siguientes fórmulas (las cuales están incorporadas en los ecocardiógrafos actuales):

$$\text{Coeficiente de acortamiento} = \frac{\text{Diámetro diastólico} - \text{diámetro sistólico}}{\text{Diámetro diastólico}} \times 100$$

Su valor normal es mayor que el 25 %.

$$\text{Fracción de eyección del VI} = \frac{\text{Volumen diastólico} - \text{volumen sistólico}}{\text{Volumen diastólico}} \times 100$$

El valor normal es de 55 % o más y se asume que los diámetros diastólicos y sistólicos elevados al cubo son equivalentes a los volúmenes.

$$\text{Velocidad de acortamiento de la fibra (Vcf)} = \frac{\text{Coeficiente de acortamiento}}{\text{Tiempo de eyección ventricular izquierda (TEVI)}}$$

Valor normal: mayor que 1,1 circunferencias/s.

Si calculamos los volúmenes diastólicos finales y los volúmenes sistólicos finales, y se hace una resta de ellos se puede calcular el volumen latido.

Por ejemplo:

$$\text{Volumen latido} = \text{Volumen diastólico} - \text{Volumen sistólico}$$

Si multiplicamos el volumen latido por la frecuencia cardiaca tendremos el gasto cardiaco y si este es corregido por la superficie corporal nos aporta el índice cardiaco:

$$\text{Gasto cardiaco} = \text{Volumen latido} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

El análisis del modo M mitral nos aporta información, en muchas ocasiones de gran utilidad (Fig. 3.20).

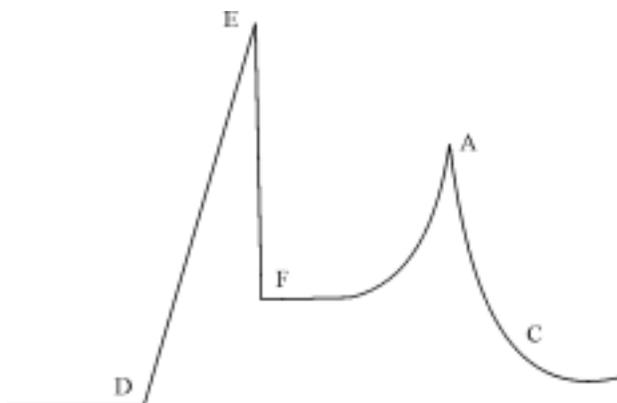


Fig. 3.20. Registro en modo M de la válvula mitral normal.

La amplitud D-E disminuida y una distancia E-septo o tabique interventricular aumentada nos indican dilatación ventricular y bajo gasto cardiaco por lo general; así como el denominado accidente B mitral nos señala aumento de la Pd₂ del VI (Fig.3.21).

El análisis del modo M de la válvula aórtica nos sugiere bajo gasto cardiaco cuando hay escasa separación de la cúspides y un tiempo de apertura acortado (TEVI).

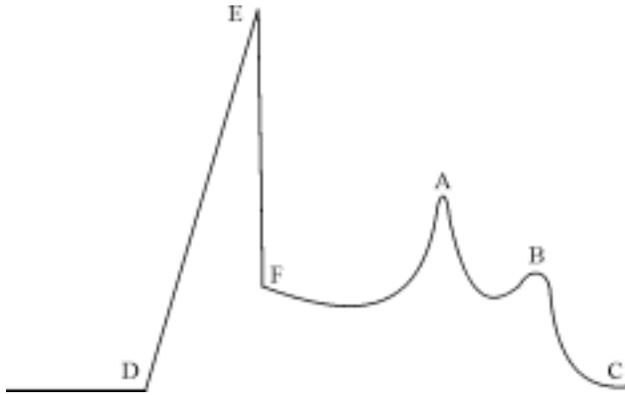


Fig. 3.21. Modo M de válvula mitral donde se observa la aparición del llamado accidente B, expresión del aumento de la presión telediastólica del VI (Pd_2).

El Doppler pulsado nos permite cálculos del gasto cardiaco pulmonar (QP) y aórtico o sistémico (QS).

$$QP = \text{Integral del tiempo de la velocidad de flujo pulmonar} \times \text{Área de sección transversa pulmonar} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

$$QS = \text{Integral del tiempo de la velocidad de flujo aórtico} \times \text{Área de sección transversa aórtica} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

ECOCARDIOGRAMA EN LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

El síndrome de insuficiencia cardiaca es una de las causas más frecuentes de ingreso en nuestros hospitales y, aunque tradicionalmente ha sido atribuido a una disfunción sistólica (la cual es su causa principal), en años recientes se ha demostrado que del 30 al 40 % la función diastólica se encuentra comprometida, sea de forma aislada o asociada, con la anomalía de función sistólica.

Entre las causas más frecuentes de alteraciones de la diástole se encuentran la cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y estenosis aórtica; la edad avanzada está muy relacionada con la mencionada disfunción ventricular izquierda, y es la disnea en sus diferentes variantes la forma más común de presentación.

En general, mediante la ecocardiografía es posible el diagnóstico de alteraciones de la función de relajación, para lo cual dividimos la diástole en cuatro fases:

- Relajación isovolumétrica.
- Llenado rápido.
- Llenado lento.
- Contracción auricular.

Los dos principales factores del llenado del VI son la relajación ventricular y la *compliance* ventricular; el primero es un proceso activo en el cual se consume energía y se alteran sus fases tempranas, incluso antes de que existan alteraciones contráctiles.

Mediante la técnica de modo M de la válvula mitral se han intentado establecer patrones anormales de llenado diastólico, pero ha sido el Doppler pulsado del flujograma mitral el que comenzó a dar luz al problema, al cual se sumaron el modo M color, y el flujo de llenado de las venas pulmonares en la AI analizado mediante la ecocardiografía transtorácica o la transesofágica, sean aisladas o combinadas con los agentes de contraste.

Se describirán cuatro patrones de flujograma mitral:

- Normal.
- Alteraciones de la relajación.
- Seudonormal.
- Restrictivo.

Normal. El patrón normal aparece en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Patrón de flujograma mitral normal

Ondas y cálculos del flujograma mitral	Normal
Onda E (flujo de llenado precoz)	72 ± 14 cm/s
Onda A (flujo de llenado diastólico causado por la contracción auricular)	$0,85 \pm 15$ cm/s
Índice E/A mayor que 1	$1,5 \pm 0,5$
Tiempo de desaceleración de onda E	Entre 160 y 230 min
Tiempo de relajación isovolumétrica	72 ± 14 min
Velocidad de propagación de flujo del VI en modo M color	$74 + 17$ cm/s

Alteraciones de la relajación o relajación prolongada (Fig. 3.22):

- Onda E de llenado precoz con velocidad disminuida.
- Onda A de llenado aumentada durante la concentración auricular.
- Índice E/A menor que 1.
- Tiempo prolongado de desaceleración de la onda E.
- Tiempo prolongado de relajación isovolumétrica.
- Velocidad de propagación de flujo de llenado del VI en modo M color (34 + 14 cm/s).

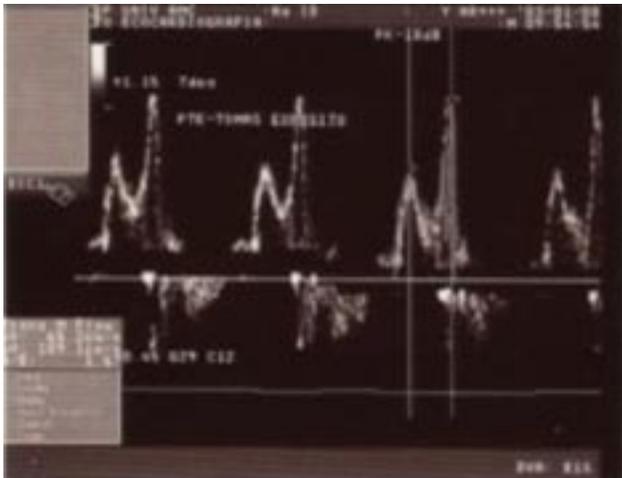


Fig. 3.22. Patrón de relajación prolongada. Relación A/E: 1,67.

Patrón de seudonormalización. Es el cambio de un patrón de alteraciones de la relajación a un patrón de aumento de las presiones del VI y es muy similar, en el análisis del flujograma mitral, al patrón normal, por lo que se hace necesario diferenciarlos; para ello nos podemos auxiliar de:

- Respuesta a la disminución de la precarga (uso de nitritos o maniobra de Valsalva).
- Estudio del flujo de llenado del VI en modo M color.
- Estudio del flujo de las venas pulmonares.
- Análisis del patrón diastólico del anillo mitral mediante Doppler pulsado de los tejidos.

La explicación a cada uno de estos aspectos aparece a continuación:

- Respuesta ante la precarga disminuida: el flujograma mitral normal ante disminuciones de la precarga se caracteriza por disminución de ambas ondas (E y A) y una relación E/A mayor que 1, mientras que el patrón de seudonormalización (aumento de las presiones de llenado del VI) disminuye la onda E y au-

menta la onda A con una relación E/A menor que 1, con lo que se pone de manifiesto la alteración de relajación.

- Flujograma mitral y modo M color: este se encuentra alterado, tanto en la relajación prolongada (34 + 14 cm/s) como en los pacientes con patrón seudonormal (30 + 9 cm/s), mientras que en el sujeto normal es de 74 + 17 cm/s.
- Flujo de venas pulmonares: el flujo de las venas pulmonares en la AI en ocasiones resulta de fácil obtención con la ecocardiografía transtorácica; el flujo anterógrado se ha registrado hasta en el 70 u 80 % de los casos, mientras que el retrógrado de las venas pulmonares solo se visualiza en el 40 o 50 % mediante esta técnica; por otra parte, con la ecocardiografía de contraste y con el eco transesofágico se logra hacer un análisis adecuado en un porcentaje mucho mayor, tanto del flujo anterógrado como del retrógrado. En el análisis Doppler de las venas pulmonares se puede poner de manifiesto un flujo anterógrado por el paso de la sangre de ellas a la AI, así como una pequeña onda negativa, la cual es causada por la contracción auricular; como es lógico, mientras mayor sea la presión diastólica final del VI (Pd_2), mayor será la fuerza de contracción auricular y mayor la onda retrógrada de flujo venoso pulmonar. La velocidad de la onda negativa o retrógrada sistólica auricular, por lo general, es menor que 0,35 m/s, mientras que valores mayores se relacionan con una Pd_2 mayor que 15 mmHg.
- Patrón Doppler de tejido a nivel del anillo mitral: es similar en pacientes con alteraciones de la relajación o con seudonormalización (velocidad diastólica precoz menor que la tardía), mientras que en el sujeto normal la velocidad diastólica precoz es mayor que la tardía.

Patrón restrictivo. En la medida que la anomalía en la función diastólica aumenta, la *compliance* ventricular disminuye aún más y aumentan las presiones de llenado de forma considerable:

- Onda E aumentada.
- Onda A pequeña.
- Índice E/A mayor que 2.
- Tiempo de desaceleración de onda E acortada (menor que 150 ms).
- Tiempo de relajación isovolumétrica acortado.
- Velocidad de propagación de flujo de llenado del VI en modo M color disminuida.

ANEURISMA DISECANTE DE LA AORTA

Los signos ecocardiográficos clásicos de un aneurisma disecante de la aorta (Ao) en su raíz y porción ascendente mediante la técnica 2-D son:

- Dilatación de la raíz aórtica mayor que 4,2 mm.
- Engrosamiento evidente de la pared anterior aórtica mayor que 16 mm, y de la pared posterior mayor que 10 mm, o de ambas. Puede, además, verse el tamaño del aneurisma, así como seguir su localización y evolución, mediante el efecto Doppler, puede ponerse de manifiesto, en ocasiones, el flujo a través de la luz falsa del vaso y detectarse regurgitación al nivel de la válvula aórtica (Fig. 3.23).



Fig. 3.23. Hematoma disecante de la aorta, donde se aprecia desgarro de la íntima (flap) así como la verdadera y falsa luz.

Ecocardiograma transtorácico. Con el ecocardiograma transtorácico (ETT), en muchas ocasiones resulta difícil el diagnóstico del aneurisma disecante y se considera como un criterio diagnóstico la presencia de un flap, es decir, una especie de colgajo de la íntima ondulante, dentro de la aorta, separando la luz verdadera del vaso de la falsa luz, lo cual debe ser verificado en varias vistas para diferenciarlo de artefactos que pudieran traer errores en el diagnóstico.

Dicho flap debe tener movimiento independiente de las paredes aórticas y de otras estructuras cardiacas, además, mediante el Doppler codificado a color puede ponerse de manifiesto, en el análisis de los flujos, la diferencia entre la luz verdadera y la falsa luz, así como el sitio de comunicación entre ambas. Si la falsa luz se encuentra trombosada, el desplazamiento de las calcificaciones de la íntima y el engrosamiento de la pared aórtica sugieren la disección.

Al evaluar la efectividad del ETT en el diagnóstico de la disección aórtica, las diferentes estadísticas mues-

tran una sensibilidad del 59 al 85 %, que en la aorta ascendente puede ser del 78 al 100 % y una especificidad del 63 al 96 %. Entre otras desventajas se señala la dificultad diagnóstica en las afecciones distales y la calidad de la imagen afectada por la obesidad, enfisema, ventilación mecánica, deformidades de las paredes torácicas, etc., aunque se considera que los métodos de mejoramiento de imagen, como es el segundo armónico, deben simplificar dicha limitación en la ETT.

Ecocardiografía transesofágica. El advenimiento de la ecocardiografía transesofágica (ETE) con Doppler a color ha venido a eliminar las limitaciones de la ETT en el diagnóstico de muchas afecciones cardiacas y de los grandes vasos, donde está incluido el aneurisma disecante de la aorta. La proximidad del transductor a la luz aórtica y su seguimiento a lo largo de todo el trayecto torácico permite obtener una información más precisa, al eliminar las interferencias de la pared torácica y el pulmón. Pueden realizarse múltiples vistas seccionadas una vez que el transductor pueda ser avanzado, hacer movimientos de retroversiones y anteroversiones de 180° y movimientos laterales de 60°, y después de la intubación esofágica toma un tiempo de 10 a 30 min su completa ejecución, en dependencia del adiestramiento del ejecutor.

La sensibilidad es alta, del 99 %, y la especificidad del 98 %, resultados superiores a los obtenidos por angiografía y tomografía axial computadorizada, razón por la cual se considera como el patrón diagnóstico, ya que es tan fiable que se puede hacer la indicación quirúrgica sin más pruebas diagnósticas. Mediante el ETE se pueden visualizar las arterias de las coronarias y, con frecuencia, el trayecto inicial de las arterias coronarias, sobre todo la izquierda; es de gran valor identificar regurgitaciones a nivel valvular aórtico y derrame pericárdico, los cuales pueden ser signos de alarma, además de hacer cálculos de la función ventricular.

La ETE resulta muy útil para ver las dos luces separadas por un flap de íntima y el desplazamiento de las calcificaciones de esta cuando existe también trombosis completa de la falsa luz; localizar el sitio de comunicación al observar desgarro de la íntima, imágenes ecogénicas murales dentro de las luces provocadas por trombos y análisis de los flujos a través de las luces para identificar la verdadera de la falsa luz, para lo cual es muy útil el Doppler a color.

Cuando además de flap de la íntima se observan otros de los signos citados, el diagnóstico puede considerarse definitivo, pero si solo es visible el flap, el diagnóstico será probable. El desgarro de la íntima como

inicio de una disección presente o futura puede ser precisado también en el estudio de los traumatismos aórticos. La negatividad absoluta de la disección tiene gran valor en el orden diagnóstico y terapéutico al orientar hacia otra enfermedad.

Pérez y colaboradores han descrito el "signo de la telaraña", dado por línea ecodensa que va desde la pared externa de la falsa luz hasta el flap de la íntima; en las preparaciones histológicas de los casos estudiados se ha comprobado que este elemento está constituido por elastina y fibras de colágeno, y representa restos de la capa media de la aorta, por lo que se considera un marcador anatómico de seguridad diagnóstica.

La ETE tiene un alto valor en el transoperatorio, ya que permite reconocer el grado de aterosclerosis que afecta la aorta, lo que constituye un riesgo de tromboembolismo al desprenderse fragmentos de placas durante la manipulación, canulación y clampeo del vaso; el grado de competencia de la válvula aórtica; las afectaciones de las coronarias por la disección; el sitio de entrada de la íntima; y la existencia de flap retrógrado, lo que permitiría resolver la disección creando una reentrada. Además, la ETE permitiría detectar la persistencia de flap después de la reparación en sitios de la aorta no operados, la función integral de la operación realizada y el estado de la función ventricular. Esta valoración se extiende, de ser necesario, al posoperatorio inmediato.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

El tromboembolismo pulmonar (TEP) de ramas medianas y grandes causa, frecuentemente, dilatación del ventrículo derecho (VD), con la consiguiente falla de dicho ventrículo a causa de la sobrecarga de presión impuesta de forma súbita. En muchas ocasiones ocurre dilatación del tronco de la arteria pulmonar o de sus ramas principales, con la aparición de insuficiencia pulmonar valvular.

Mediante la ecocardiografía transtorácica o transesofágica se pueden poner de manifiesto dichas alteraciones. Algunos autores han reportado la visualización de grandes trombos en la arteria pulmonar, en su porción de salida o en la bifurcación de la rama derecha de la arteria pulmonar, utilizando la vía subxifoidea en la primera y la vista supraesternal en la última.

Es usual ver una concavidad del tabique interauricular hacia la aurícula derecha (AD) como signo de aumento de la presión diastólica final del VD, así como falta de disminución del diámetro de la vena cava inferior

durante la inspiración, fenómeno contrario a lo que normalmente ocurre. El índice de contracción de la vena cava inferior ha sido utilizado para calcular la presión de la AD y la presión diastólica final del VD, en ausencia de estenosis tricuspídea.

Índice de contracción de la vena cava inferior (ICVCI) o colapso y presión de la AD:

Fórmula número 1:

$$\text{ICVCI} = \text{DVCIEE} \times 100 / \text{DVCIEI}$$

Donde:

ICVCI: índice de contracción de la vena cava inferior.
DVCIEE: diámetro de la vena cava inferior al final de la espiración.

DVCIEI: diámetro de la vena cava inferior al final de la inspiración.

- Si el ICVCI es mayor que el 45 %, la presión de la AD es de 6 mmHg.
- Si el ICVCI está entre 45 y 35 %, la presión de la AD es de 9 mmHg.
- Si el ICVCI es menor que 35 %, la presión de la AD es de 16 mmHg.

Mediante el Doppler pulsado y, sobre todo, el Doppler color y Doppler continuo es posible identificar la regurgitación pulmonar y tricúspides, o ambas, y establecer las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media mediante las fórmulas:

Fórmula número 2:

$$\begin{array}{l} \text{Presión sistólica} \\ \text{de arteria pulmonar} \\ \text{(PSAP)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Presión AD} + 4 \times V^2 \\ \text{de insuficiencia tricúspides} \\ \text{máxima} \end{array}$$

Fórmula número 3:

$$\begin{array}{l} \text{Presión diastólica} \\ \text{de arteria} \\ \text{pulmonar} \\ \text{(PDAP)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Presión AD} + 4 \times V^2 \\ \text{de insuficiencia pulmonar} \\ \text{telediastólica} \end{array}$$

Fórmula número 4:

$$\begin{array}{l} \text{Presión media} \\ \text{de arteria} \\ \text{pulmonar} \\ \text{(PMAP)} \end{array} = \text{PDAP} + \frac{(\text{PSAP} - \text{PDAP})}{3}$$

Las velocidades deben ser calculadas con el Doppler continuo, ya que las altas velocidades superan el límite de magnitud e interfieren los cálculos con el Doppler pulsado.

Puede ocurrir un cortocircuito de derecha a izquierda, a escala auricular, a través del *foramen* oval, a causa

del aumento de presión en la AD, el cual puede ser detectado mediante el eco a color transtorácico o el transesofágico. El uso de contraste o solución salina agitada (5 mL) en vena periférica o a través de catéter venoso central, puede poner de manifiesto el paso de burbujas de la AD a la AI. Con el desarrollo de nuevos agentes de contraste (Albunex, Levovist, Optison, etc.), los cuales tienen propiedades reológicas similares a las células sanguíneas, se hace más evidente el paso de contraste de la AD a la AI, así como la potencialización de la señal del Doppler en caso de insuficiencia pulmonar y tricúspide.

ECOCARDIOGRAMA DEL INFARTO CARDÍACO AGUDO EN EL VENTRÍCULO DERECHO

El infarto cardiaco agudo del ventrículo derecho se asocia con los infartos cardiacos agudos inferiores o lateroinferiores, según diferentes autores, entre el 1 y el 43 %, además puede causar marcada hipotensión e inclusive provocar un *shock* cardiogénico reversible.

Mediante el ecocardiograma se aprecia dilatación del VD (mayor que 30 mm), así como anomalías de contractilidad de sus paredes y movimiento paradójico del tabique interventricular. Existen signos que indican aumento de la presión diastólica final del VD, como es dilatación de la AD e inversión del tabique interauricular (concavidad hacia la AD, lo que normalmente no ocurre). Además, se puede apreciar un movimiento caudal del anillo tricúspide menor que 1,5 cm, lo que indica disfunción del VD.

La vista preferida para el análisis del VD es la subxifoidea y, por lo general, no existe dilatación del tronco de la arteria pulmonar, lo que es usual en el tromboembolismo pulmonar. Además, se debe analizar el VI para ver si está asociado con IMA de este o es un IMA aislado del VD.

Durante la inspiración no ocurre una disminución del diámetro de la vena cava inferior, lo cual indica que existe una dificultad en el retorno venoso al VD, a causa de un aumento de la Pd_2 de este y de la AD. El índice de contracción de la vena cava inferior ha sido utilizado para el cálculo de la presión de la AD:

- Si ICVCI mayor que 45 %, la presión de la AD es de 6 mmHg.
- Si ICVCI está entre 35 y 46 %, la presión de AD es de 9 mmHg.

- Si ICVCI es menor que 35 %, la presión de la AD es de 16 mmHg.

Es frecuente encontrar cierto grado de insuficiencia tricúspide en el IMA del VD, la cual se puede poner de manifiesto con el Doppler color, así como con el Doppler continuo y así poder hacer cálculos de sus presiones diastólicas, sistólicas y medias (fórmulas 2, 3 y 4), y estimar el volumen latido pulmonar, así como el gasto cardiaco pulmonar.

Fórmula número 5:

$$\text{Volumen latido pulmonar} = \text{Velocidad integral del flujo pulmonar} \times \text{Area de sección transversa pulmonar}$$

Fórmula número 6:

$$\text{Gasto cardiaco pulmonar} = \text{Volumen latido pulmonar} \times \text{Frecuencia cardiaca}$$

Las resistencias vasculares pulmonares se calculan aplicando la fórmula:

Fórmula número 7:

$$\text{Resistencias vasculares pulmonares (RVP)} = \frac{\text{Gradiente de presión transpulmonar}}{\text{Gasto pulmonar}}$$

En el anexo se resumen las mediciones de ecocardiografía en modo M más utilizadas por nosotros y sus valores normales.

ECOCARDIOGRAFÍA EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El ecocardiograma 2-D transtorácico ha sido utilizado para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (EI) y se estima que las vegetaciones mayores que 2 mm o iguales a esta cifra se pueden visualizar mediante dicha técnica (Fig. 3.24). Con el advenimiento del eco transesofágico, la sensibilidad y especificidad han sido mayores e, inclusive, el grupo de estudio para la EI de Carolina del Norte ha incluido, como criterios mayores de la enfermedad, la presencia de vegetaciones, los abscesos, sobre todo a nivel del tabique interventricular, así como la dehiscencia de prótesis valvulares, lógicamente unidos a otros criterios.

En general, las vegetaciones causadas por hongos y gérmenes gramnegativos son los de mayor tamaño y

se ven como masas de ecos densos adheridos a las valvas, tanto en sístole como en diástole; las más afectadas son la mitral y aorta, mientras que la tricúspide lo está, sobre todo, en los drogadictos.



Fig. 3.24. Vegetaciones múltiples al nivel de la válvula aórtica, las cuales causan insuficiencia aórtica, que a la vez provoca vibraciones de alta frecuencia de la valva anterior de la válvula mitral.

Cuando un paciente con EI, que recibe tratamiento médico y ha sido notificado como curado, por el cuadro clínico, los hemocultivos negativos, etc., presenta un ecocardiograma en el que persiste la vegetación, la curación debe ser considerada con reserva, ya que en un número importante de estos casos aparecen ulteriormente los síntomas y signos de endocarditis.

La ecocardiografía tridimensional es una técnica de reciente adquisición, que aún está en evolución; las técnicas de procesamiento y velocidad de imágenes han contribuido notablemente al avance de su aplicación en los últimos años. Ella se basa en la colección de series completas de imágenes bidimensionales, las cuales se localizan en el espacio de cada uno de sus planos, y son registradas y posteriormente reconstruidas tridimensionalmente. En la actualidad existen nuevos métodos de obtener una ecocardiografía tridimensional usando transductores de cristal rectangulares más que lineales, que tienen la capacidad de obtener imágenes tridimensionales de forma directa.

Las limitaciones de las tecnologías actuales y la capacidad de los procesadores han limitado la ecocardiografía tridimensional a la obtención de imágenes estructurales solamente; sin embargo, el aumento de la velocidad de los procesadores y las capacidades y desarrollo computacional, así como la mejoría en las capacidades de los transductores, han permitido la reconstrucción a color de las imágenes tridimensionales.

Las ventajas más importantes de la ecocardiografía tridimensional están relacionadas con sus capacidades de precisar mejor las caracterizaciones especiales de lesiones cardiacas complejas, tales como las cardiopatías congénitas, y de igual forma precisar mejor las características de las válvulas cardiacas, mejorar la detección de complicaciones de la endocarditis infecciosa y cuantificar mejor, a pesar de ventrículos con formas irregulares, por la presencia de aneurismas, remodelación ventricular etc. de los volúmenes cardiacos.

BIBLIOGRAFÍA

- Afena B, Spencer S, Khan W. et al. Association of pulmonary artery catheter use with in hospital mortality. *Crit care Med* 2001; 29: 1145-1148.
- Arditi M, Brenier T, Schneider M. Preliminary study in differential contrast echography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(8):1-185.
- Armstrong WF. Echocardiography. 187-260. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO and Braunwald E. *Braunwald's Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 7th ed. 2005. Elsevier-Saunders.
- Belder Mas, Leech G, Gamm Aj. Transesophageal echocardiography in unsedated outpatients: technique and patient tolerance. *Jam Soc Echo* 1989;2:375-379.
- Bengur AR. Doppler evaluation of aortic valve area in children with aortic stenotic. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1449-1505.
- Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 95:1686, 1997.
- Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence (Committee on Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 41:687, 2003.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1411, 2001.
- Cheitlin MD, Armstrong WF., Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE Guidelines update for the clinical application of Echocardiography: A report of the American College Cardiology and American Heart Association. Task Force on practice guidelines 2003.
- Cianculli TF., Prezioso HA. Lax JA. Ecocardiografía en la función ventricular. *Cardiología* 2000; 393.
- Dini FL, Dell AR, Baldini U. Study dell ipertensione pulmonare in fazienti con disfunzione ventricolare sinistra mediante eco-Doppler con contrasto: rapporti con I parametric diastolici e implicazioni frognostiche. *Cardiología* 1998;43:933.
- Ferguson ND., Meada MO. Values of the pulmonary artery wedge pressure in patient with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Int care Med* 2002; 28: 1073-1077.
- Fernández J, García Fernández y col. Utilidad de las nuevas técnicas de imagen, segundo armónico y contraste en la evaluación de los bordes endocárdicos. Análisis de la reproductibilidad en la

- valoración de la contracción segmentaria. *Rev. Esp. de Cardiología* 2000; 53: 1459-1466.
- García Fernández MA, Zamorano JL. *Práctica de la Ecocardiografía de contraste*, 1999.
- García MJ. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *JACC* 1997;29:448.
- Jantun E. Morphometric study of human myocardium in acquired valvular diseases. *Ann Med* 1989;21:435-440.
- Jay NS, Marold JC. Two dimensional echocardiography and cardiac Doppler. 2ed. 1990.
- Latour Pérez J. Evaluación del uso del catéter de arteria pulmonar en pacientes con IMA. *Estudia PAEEC. Rev. Medicina Clínica* 1998;110(8): 721-727.
- Monocardio. Monografías cardiovasculares. Doppler color en Cardiología, 1998; (31).
- Monocardio. Monografías cardiovasculares. Doppler Tisular. Órgano Oficial de la Sociedad castellana de Cardiología 2001; 3(2).
- Neubaur S, Norm M. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease. *Investig Med* 1997;45:453-467.
- Robert R, Leiman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "New diagnostic Mind-set". *Circulation* 1994;89:872-881.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, Deveroux MA, Feigenbaum A, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Jam Soc Echocardiog* 1989;2:358-367.
- Seward JB, Khanderin BK, Oh KK. Transesophageal echocardiography: technique anatomic correlations implementation and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1988;63:649-680.
- Seward JB. Transesophageal echocardiography delineation of cardiac and marcardiomasses. *International Symposium of Transesophageal Echocardiography. Mainz* 1988, 16 (Abstract).
- Takatsuji H. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular flow propagation by color-m mode Doppler echocardiography. *JACC* 1996;27:265.
- Teleconferencia. Echo contex Febrero 2001 trasmitida desde los Estados Unidos.
- Thleda P. Análisis clínico de la tromboembolia no sospechada en el servicio de urgencia. *Med Clin* 2000;14(8):292-295.
- Vitareli A. On line quantitative assessment of left ventricular filling during dobutamine stress echocardiography: a usefull addition to conventional wall motion scoring. *Int Internat Cardiol* 1997;59:57-69.
- West JB , Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la practica medica* 13ed. Ed. Panamericana. Ciudad México. 2004.
- Zelaya Vargas JL, Maraza Barrios de Mendoza y cols. Evaluación de los estudios ecocardiográficos en adultos mayores con IMA. *Rev. Perú Cardiología* 2003; 29(1): 31-70.

Anexo Valores normales de mediciones ecocardiográficas en modo M

Medición	Rango
Diámetro del ventrículo derecho en diástole (mm)	18-25
Diámetro del ventrículo derecho en sístole (mm)	8-14
Diámetro del ventrículo izquierdo en diástole (mm)	35-55
Diámetro del ventrículo izquierdo en sístole (mm)	20-35
Grosor telediastólico de pared posterior del ventrículo izquierdo(mm)	9-12
Grosor telediastólico del tabique interventricular (mm)	9-12
Diámetro de la raíz aórtica (mm)	20-35
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	20-35
Diámetro de la aurícula derecha (mm)	0-38
Coficiente de acortamiento del ventrículo izquierdo (%)	> 25
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	> 55
Coficiente de acortamiento circunferencial del VI (circ/seg)	> 1,1
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (mL)	43-163
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (mL)	8-43

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA EN EL PACIENTE GRAVE

M. F. LOY VERA Y J. L. RODRÍGUEZ MONTEAGUDO

Pocos avances tecnológicos han revolucionado tanto la medicina como lo hizo la tomografía axial computadorizada (TAC) en la década de los años 1970, sobre todo en las enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas. Con el advenimiento de generaciones de equipos de alta resolución de corte continuo en espiral y con múltiples detectores (TAC en espiral con multislices) se ampliaron sus posibilidades, y se realizaron estudios más rápidos y de mayor calidad.

En compensación, el tiempo médico aumenta para el análisis de las imágenes. La TAC es cada vez más accesible y puede realizarse con gran rapidez; esto ha favorecido el manejo de pacientes con afecciones graves como el traumatismo craneoencefálico (TCE); la enfermedad cerebrovascular; las complicaciones del posoperatorio en neurocirugía, hematomas y aneurismas aórticos; así como algunas afecciones torácicas, las cuales prestan dudas al diagnóstico en los estudios convencionales. Por lo tanto, esta técnica ha revolucionado la atención médica, el diagnóstico precoz de complicaciones posoperatorias y la terapéutica en el medio de la terapia intensiva, por lo que haremos referencia a ellas dada la importancia que revisten para el médico que trabaja en las unidades de atención al enfermo grave.

CONDICIONES TÉCNICAS PARA REALIZAR LA TOMOGRAFÍA

Para la evaluación tomográfica del cráneo no se requiere preparación, sobre todo, si el motivo es una urgencia como el traumatismo craneoencefálico y la

enfermedad cerebrovascular; no se requiere la administración de contraste yodado, a excepción de algunos casos, cuando esto ocurra es necesario que el paciente esté en ayuno durante 8 horas.

El examen del tórax demanda ayuno si es necesario realizar estudio con la administración de contraste. Cuando hay que valorar estructuras vasculares es recomendable hacer un estudio con un bolo de contraste (100 o 120 mL) inyectado con una bomba infusora, que permite la opacificación adecuada de estos vasos; esta técnica es conocida como angiotomografía y resulta de gran utilidad en el diagnóstico del hematoma disecante de la aorta, aneurisma aórtico y tromboembolismo pulmonar.

Para la evaluación del abdomen en un enfermo grave no se precisa una preparación especial. Si existe sospecha clínica de oclusión intestinal se desaconseja la opacificación alta y baja del tubo digestivo, pues con frecuencia aparecerán vómitos y el contraste absorbido se diluirá en el líquido intestinal sin interés diagnóstico; además la insuflación rectal puede dificultar la determinación del lugar de la obstrucción. En este caso no es posible diferenciar si la distensión cólica es secundaria a la insuflación o a la obstrucción.

Si no existe una orientación clínica precisa en el estudio del abdomen, se realiza un examen sin contraste, mediante cortes de 10 mm de grosor, espaciados cada 15 mm, desde las bases pulmonares hasta el periné; si se desea analizar alguna región u órgano con contraste i. v. tras la inyección, se efectúan cortes de 5 a 7 mm consecutivos en la región de interés y el resto de la cavidad se estudia mediante cortes de 7 a 10 mm.

En algunos pacientes se requerirá la administración oral de contraste yodado diluido para lograr diferenciar la cámara gástrica, las asas intestinales delgadas y gruesas, sobre todo cuando se buscan colecciones intra-abdominales, en el examen de la glándula pancreática y en los casos en que exista sospecha de dehiscencia de sutura.

Clips metálicos o restos de contraste baritado en las asas abdominales pueden provocar artefactos que dificulten la interpretación del estudio.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

La TAC debe ser el primer examen que se le debe realizar a un paciente con traumatismo craneoencefálico agudo. Esta sigue siendo la técnica de imagen de referencia para el estudio de estos pacientes en fase aguda; es necesaria siempre que:

- El paciente haya tenido un descenso significativo del nivel de conciencia.
- Se sospechen lesiones intracraneales ocupantes de espacios susceptibles de tratamiento quirúrgico.
- Existan fracturas de base de cráneo (otorragia).
- Se presenten lesiones intracraneales abiertas.
- En los traumatismos craneoencefálicos no catalogados inicialmente como graves, pero en los que la existencia de lesiones asociadas obligue a estrategias terapéuticas como sedación, relajación que limita la monitorización clínica del estado del enfermo.

La técnica ha aportado:

- Certeza diagnóstica.
- Extensión y volumen de las lesiones intracraneales.
- Aproximación a ciertos fenómenos hemodinámicos (hipertensión endocraneal) y funcionales intracraneales (riesgo de enclavamiento, compromiso vascular).

La lectura de una imagen de TAC en pacientes con traumatismo craneoencefálico, debe ser valorada en equipo, pues el neurocirujano focalizará su interés en masas evacuables quirúrgicamente, mientras que el neurointensivista buscará los signos de hipertensión endocraneal, compromiso de estructuras neurológicas claves, etc.). Por lo que el médico intensivista, junto al radiólogo y el neurocirujano, deberán participar en la interpretación.

Las condiciones fisiopatológicas que se pueden inferir de la visualización de la TAC son:

- Hipertensión endocraneal.

– Compromiso de estructuras con significación clínica:

- Signos de enclavamiento nuczal.
- Signos de enclavamiento subfacial.
- Compresión de mesencefalotroncoencéfalo.
- Afectación diencefálica.
- Lesión del cuerpo caloso.
- Lesión troncoencefálica.
- Otros.

– Compromiso de estructuras vasculares:

- Arteria cerebral anterior (hernia subfacial).
- Arteria cerebral posterior (hernia uncal).
- Otros.

Se debe considerar, de forma sistemática, una serie de hallazgos radiológicos, íntimamente relacionados con la existencia de hipertensión endocraneal, tales como:

- Compresión de las cisternas de la base del cráneo.
- Existencia de lesiones masa de más de 25 mL de volumen.
- Desplazamiento de línea media de más de 5 mm.

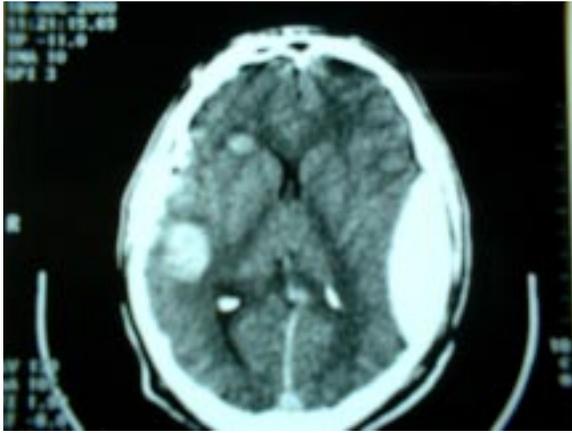
LESIONES HEMORRÁGICAS

Las lesiones hemorrágicas (imágenes hiperdensas) vistas en la TAC de pacientes tras un TCE en fase aguda son:

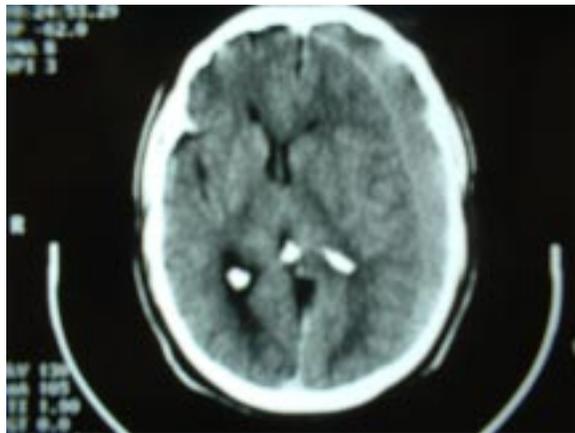
- Hematoma extradural.
- Hematoma subdural.
- Contusión hemorrágica.
- Hematoma intraparenquimatoso.
- Daño axonal difuso.
- Hemorragia subaracnoidea.

Es necesario identificar cada una de las lesiones descritas, por la diferente gravedad de estas, así como por la mayor cantidad de datos de interés que las acompañan, las cuales influyen en la conducta que se debe seguir y en el pronóstico del enfermo.

El hematoma epidural tiene una típica imagen en lente biconvexo, y el subdural posee forma de medialuna (Fig.3.25). Cuentan con distintos grados de densidad tomográfica, medidos en unidades Hounsfield (UH), en dependencia del tiempo de evolución (agudos, subagudos o crónicos), de comienzo hiperdenso con valores de la sangre entre +35 y +50 UH; evolucionan hacia la densidad variable en el crónico, pasan por la isodensidad del subagudo, y requieren administración de contraste intravenoso en algunos casos, dada su densidad similar al cerebro.



A



B

Fig. 3.25. Lesiones hemorrágicas. A) Corte tomográfico al nivel de los ventrículos laterales, donde se observa una imagen hiperdensa en forma de lente biconvexo en región temporoparietal izquierda en relación con hematoma epidural a este nivel. Existen otros focos de hemorragia en la proyección del lóbulo temporal derecho. B) Corte tomográfico al nivel de los ventrículos laterales, donde se observa una imagen hiperdensa laminar hemisférica izquierda de 2 cm de espesor, la cual provoca desplazamientos de la línea media, de izquierda a derecha, de 1 cm, en relación con hematoma subdural izquierdo.

El hematoma epidural o extradural posee un riesgo importante de desarrollar una lesión ocupante de espacio de rápido crecimiento y ocasiona una vertiginosa hipertensión intracraneana con compromiso de estructuras cerebrales importantes (mesencéfalo, troncoencefálico); es más frecuente su situación temporoparietal por rotura de vaso meníngeo. Su localización en el vértex o fosa posterior indica lesión del seno sagital o seno lateral.

En el caso de los hematomas subdurales, habitualmente tienen mayor grado de lesión anatómicoencefálica que los epidurales, con efecto de masa y lesiones cerebrales asociadas; su causa es la rotura de pequeños vasos que cruzan el espacio subdural.

La lesión hemorrágica más frecuente en el traumatismo craneoencefálico es la contusión hemorrágica, situada en cualquier localización del cerebro, de forma

difusa, y muestra una mezcla de imágenes hipodensas e hiperdensas (Fig. 3.26). Los hematomas intraparenquimatosos traumáticos están localizados, tienen formas hiperdensas de contornos bien limitados, y pueden estar rodeados o no de edema cerebral. Cuando el volumen del hematoma intraparenquimatoso es superior a 25 mL, esta entidad se considera como lesión de masa, sobre todo desde el punto de vista neuroquirúrgico (Fig. 3.27).

Experiencias recientes señalan que cuando el desplazamiento de las estructuras de la línea media es mayor que 7 mm en las condiciones hemorrágicas, estas deben ser evacuables.

Las contusiones hemorrágicas profundas (focos hemorrágicos en ganglios basales, tálamo y cuerpo calloso o tronco encefálico) son de mal pronóstico funcional, al igual que las hemorragias voluminosas temporales, por el incremento de la presión intracraneal.

El daño axonal difuso resulta una lesión no claramente visible en la TAC; en esta afección se observan microhemorragias en la unión de las sustancias



Fig. 3.26. Contusión hemorrágica.



Fig. 3.27. Grueso hematoma intraparenquimatoso que provoca efecto masa desplazando la línea media de derecha a izquierda.

gris y blanca, como resultado de las fuerzas de aceleración y desaceleración transmitidas a dichas estructuras nerviosas; en los casos de lesiones cerebrales no hemorrágicas con trascendencia clínica encontramos:

- Hernia transtentorial por herniación del *uncus*.
- Borramiento de las cisternas *ambiens*, angulación del tronco encefálico.
- Desarrollo de una hidrocefalia del ventrículo lateral contralateral (más frecuente en el asta occipital).

La herniación transtentorial (a través de la tienda del cerebelo) puede traer consigo, si es severa, el desarrollo de un infarto hemorrágico en el pedúnculo cerebral y, de existir imágenes hipodensas occipitales, debe pensarse en infarto cerebral por compresión de la arteria cerebral posterior.

De presentarse borramiento de las cisternas perimesencefálicas, surcos circunvolucionales, así como ventrículos laterales pequeños casi colapsados, hay que pensar en el edema cerebral maligno que se sucede como consecuencia de algunos traumatismos craneoencefálicos.

Las reconstrucciones tridimensionales con TAC helicoidal son de suma importancia en la evaluación de fracturas deprimidas y de fracturas de la base del cráneo (Fig. 3.28).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La TAC ha resultado una verdadera revolución en este campo, porque ha permitido:

- Hacer el diagnóstico confirmativo.
- Precisar el diagnóstico diferencial entre la enfermedad cerebrovascular y otras afecciones que en algún momento podrían confundir, como es el hematoma subdural crónico o los tumores cerebrales de lento crecimiento con hemorragia asociada, ambos con cuadro neurológico de comienzo súbito.
- Evaluar la magnitud de la enfermedad y topografía.
- Emitir criterio pronóstico.
- Evaluar la evolución en el tiempo de estas enfermedades, así como posibles complicaciones.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

Con el progreso en el conocimiento de los mecanismos básicos de la isquemia cerebral, los avances en el diagnóstico imagenológico y las nuevas intervenciones

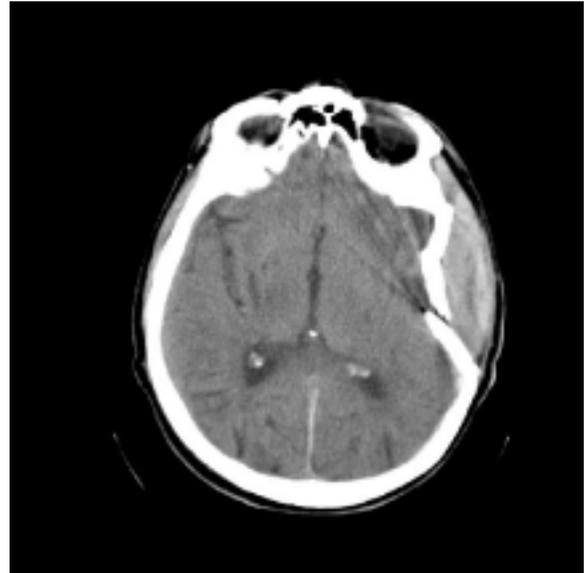


Fig. 3.28. Fractura de cráneo deprimida.

farmacológicas, el infarto cerebral debe ser considerado una emergencia médica. Con la posibilidad de hacer viable parte importante de la zona infartada, es de suma importancia la práctica de la TAC, ya que es la prueba diagnóstica más útil en los primeros momentos, con el objetivo de implantar tratamiento en el marco de la ventana terapéutica establecida, siempre y cuando se cuente con este servicio.

El infarto cerebral se define imagenológicamente entre las 24 y 72 horas, como una zona hipodensa, por lo general de base periférica y vértice central, que dibuja un territorio vascular específico (Fig. 3.29). Por tanto, la TAC es un estudio confirmativo, con el que se puede evaluar si es hemorrágico o no, además permite seguir a estos enfermos buscando posible complicación, dada por transformación hemorrágica después de tratamiento trombolítico, o seguir su evolución hacia la atrofia y, en algunos casos, hacia la proencefalía.

También se pueden detectar algunos signos tempranos de isquemia cerebral; en la TAC estos signos se manifiestan por:

- Borramiento focal de los surcos corticales.
- Pérdida de la corteza cerebral.
- Borramiento de la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca, o entre los ganglios basales y la sustancia blanca.
- Asimetría de la cisura de Silvio.

Muchos de estos signos no son vistos en la enfermedad de pequeños vasos (tipo infarto lacunar). Una imagen hipodensa menor que 1,5 cm es vista con frecuencia en enfermos con hipertensión arterial.



Fig. 3.29. Corte tomográfico del mesencéfalo donde se observa imagen hipodensa que compromete el territorio vascular de la arteria cerebral izquierda, provocando colapso del cuerno occipital del ventrículo lateral homólogo, en relación con infarto cerebral.

Una gran cantidad de autores señalan el signo de hiperdensidad de la arteria como correspondiente a un trombo intraluminal.

Una extensa región de hipodensidad (por encima del 33 %) en el territorio de la arteria cerebral media, contraindica la terapia trombolítica.

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA ESPONTÁNEA

La incidencia de la hemorragia intraparenquimatosa espontánea podría ser igual o incluso superior a la de hemorragia subaracnoidea aneurismática; provoca alta mortalidad, debido a que ocasiona un aumento agudo del volumen intracraneal, reduciendo la complianza cerebral, con el consiguiente incremento, también agudo, de la presión intracraneal y una disminución de la presión de perfusión cerebral.

La presencia de productos de degradación de la sangre en contacto con el tejido nervioso pondría en marcha una serie de mecanismos secuenciales que irían progresando del edema a la isquemia y necrosis perihemorrágica. Por último, su evacuación precoz podría disminuir la morbilidad y la mortalidad.

La toma de decisiones debe llevarse a cabo de forma individualizada, sobre la base de variables tales como:

- Localización del hematoma.
- Volumen del hematoma.
- Mecanismos de producción (HTA, otras causas).

- Presencia de complicaciones sistémicas.

La hemorragia del hipertenso con topografía más frecuente en la región de los núcleos grises basales (putaminales, capsulolenticulares, talámicos, etc.) seguida de los hematomas lobares, resulta de alta incidencia.

Muchas pueden ser las causas de hemorragia intracerebral: la hipertensión arterial, las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas cerebrales, los tumores cerebrales, las enfermedades hematológicas, los tratamientos anticoagulantes, etc.; esto también guiará la conducta.

En los hematomas cerebelosos asociados a la HTA estos se ubican en la profundidad de uno de los hemisferios cerebelosos, ya que se originan por la rotura de la arteria del núcleo dentado, rama de la arteria cerebelosa superior (Fig. 3.30). Por el contrario, tanto las hemorragias asociadas con la HTA como las debidas a malformaciones vasculares o trastornos de la coagulación suelen tener una situación más superficial; pueden llegar a inundar el sistema ventricular, a través del cuarto ventrículo, cuando tienen determinado tamaño. El eje mayor del hematoma y el grado de obliteración de la cisterna cuadrigeminal son las variables de mayor poder predictivo.

Según Kanaya y colaboradores existen tres tipos de hematomas talámicos:

- Tipo I: localizado en tálamo.
- Tipo II: extensión a cápsula interna.
- Tipo III: extensión a hipotálamo o mesencéfalo.



Fig. 3.30. Hematoma cerebeloso.

Tomográficamente, los hematomas talámicos con diámetros mayores que 3,5 cm tienen, en general, un

mal pronóstico. Las lesiones de localización mediodorsal se abren casi siempre al tercer ventrículo o a uno de los ventrículos laterales.

La segunda localización en frecuencia después de los hematomas de los núcleos grises, es el hematoma lobar, y casi siempre provoca una mortalidad menor. La HTA es la responsable del 20 al 47 % de los casos. Otras causas de hemorragia intraparenquimatosa espontánea relativamente frecuentes en esta localización son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, la angiopatía amiloide (hematoma lobar recidivante), la angéfitis y la trombosis venosa. En estos casos, el volumen del hematoma es muy importante.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La TAC ha permitido:

- Hacer el diagnóstico confirmativo con una sensibilidad que llega a alcanzar hasta el 95 % en las primeras 72 horas, lo cual nos permite planificar el estudio angiográfico (Fig. 3.31).
- Identificar las causas de la hemorragia (aneurisma o malformaciones arteriovenosas), más con la introducción de la angiotomografía con inyección de bolo endovenoso de contraste yodado, de 110 mL, y práctica de espiral de corte con un espesor de 1 mm.
- Evaluar complicaciones de la hemorragia subaracnoidea aneurismática como es el vasospasmo y la hidrocefalia.



Fig. 3.31. Corte tomográfico al nivel del mesencéfalo, con sangre en la cisterna supraselar y perimesencefálica, borramiento de los espacios subaracnoideos supratentoriales y dilatación de los cuernos temporales de los ventrículos laterales por hidrocefalia en paciente con hemorragia subaracnoidea.

Se han creado dos clasificaciones por TAC en grados, según las escalas de Auer y colaboradores, o la escala de Fisher.

La angiografía convencional, con su modalidad superior, la angiografía por sustracción digital, sigue siendo el método de diagnóstico de imagen para determinar la causa responsable del sangramiento.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El estadio temprano de la infección cerebral purulenta es la cerebritis. Esta importante lesión del sistema nervioso central (SNC) es difícil de reconocer. En la TAC, el área de cerebritis se identifica como una zona hipodensa (baja densidad) o por el efecto de masa que esta puede ocasionar, dado en la tomografía por medio de los borramientos de las circunvoluciones, cisternas y por las hernias transcingulares o transtentoriales. En este estudio, aunque se proceda a la inyección de contraste yodado, el contorno de la zona está mal definido, y muy pobre o fino.

En la fase de absceso cerebral, la apariencia tomográfica es muy sugestiva, y en algunas instancias esto es relativamente específico, mostrando una cápsula que gana contraste después de inyectado, con un centro hipodenso, dado por el contenido del propio absceso. Rodeando a la masa descrita se puede apreciar una zona hipodensa en forma de dedo de guante, la cual respeta la sustancia gris en relación con el edema vasogénico; este edema tiende a ser mayor que el tamaño del propio absceso y posee un efecto de masa más frecuente que el producido por la neoformación de un glioblastoma multiforme y las metástasis. La pared puede ser identificada aun sin la inyección del contraste, a diferencia de la apariencia de los gliomas malignos, en los que su pared es de baja densidad en la preinyección y no puede ser separada del edema y la necrosis.

En los estadios tempranos, la formación del absceso posterior a la inyección del contraste muestra un fino borde de ganancia de contraste; en estudios más prolongados, el borde es espeso. En los abscesos crónicos, la cápsula puede tener calcificación.

MENINGITIS

La meningitis bacteriana muestra hallazgos variables que no son específicos de ella. La distensión de los

espacios subaracnoideos es un hallazgo temprano, sin embargo puede dificultarse en los adultos debido a que es muy común encontrar distintos grados de atrofia y prominencia de los surcos. En días posteriores hay un aumento de la vascularización y puede existir ganancia de contraste en las estructuras meníngeas, así como de la corteza.

VENTRICULITIS

Por lo general es la complicación de una derivación ventriculoperitoneal por hidrocefalia. La infección piógena de la cavidad ventricular aparece en la TAC como una pérdida del margen epidural. El edema en el tejido cerebral subependimal es hipodenso. El material piógeno dentro del ventrículo muestra un incremento de la densidad relativa al LCR no infestado. Este incremento en densidad es debido a un aumento del contenido en proteína del LCR, lo cual puede llevar a la obstrucción y dilatación ventricular.

EMPIEMA SUBDURAL O EPIDURAL

La infección bacteriana del espacio extracerebral ocurre no solo por complicación de una meningitis, sino también por complicación de una sinusitis u otra infección extracraneal. Tomográficamente suele identificarse como una imagen laminar hiperdensa o de densidad variable en el espacio subdural o yuxtadural, con aspecto muy similar a los hematomas subagudos. En ocasiones se logra identificar la causa que lo motivó.

INFECCIONES DEL SNC EN PACIENTES CON VIH

Dentro del VIH podemos encontrar la encefalopatía subaguda, en la que la TAC puede ser normal o aparecer atrofia; también la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es una complicación no solo vista en estos enfermos, sino en pacientes con leucemia linfocítica crónica y en otras condiciones de inmunodepresión; entonces en la TAC aparecen áreas multifocales de disminución de la densidad en la sustancia blanca con hiperdensidad periférica en algunos puntos.

En la infección congénita por VIH ha sido encontrada la calcificación de los núcleos grises basales.

Pueden hallarse infecciones por gérmenes oportunistas del SNC debido a virus, hongos, parásitos o bacterias. También son frecuentes las neoplasias del SNC, tales como los linfomas. La causa más común de lesión

cerebral parenquimatosa en pacientes con SIDA es el *Toxoplasma gondii* (neurotoxoplasmosis), que en la TAC aparece como lesiones anulares o nódulos múltiples envolviendo habitualmente a los ganglios basales. Antes de la inyección del contraste se aprecian zonas de baja densidad, indistinguibles de la zona de edema, que ganan en contraste después de la inyección. La diferenciación entre la neurotoxoplasmosis y el linfoma del SNC no es posible sobre la base de la imagen. En el linfoma es más frecuente una lesión sólida, de ligero incremento, densidad y ganancia homogénea.

AFECCIONES DEL TÓRAX

El uso de la TAC en la afección grave del tórax es controversial, ya que aunque constituye un método más sensible y detecta mayor cantidad de lesiones que un rayos X de tórax portátil, el costo, las dificultades para su realización en la cabecera del enfermo y, sobre todo, el hecho de que no se haya podido demostrar disminución en la mortalidad con su uso sistemático, han condicionado que en muchas unidades de terapia intensiva, su uso en las afecciones de tórax no sea rutinario ni aun frecuente; no obstante, no se discute que en determinadas circunstancias puede ser de utilidad para la precisión diagnóstica y la toma de decisiones terapéuticas.

La importancia de la TAC se basa en dos efectos:

- En la imagen nítida de corte horizontal sin superposiciones de estructuras, como ocurre en la radiografía convencional.
- En la elevada sensibilidad para registrar pequeñas diferencias en la absorción de la radiación.

Las indicaciones de la TAC en la región del tórax para pacientes críticamente enfermos son:

– Mediastino:

- Mediastinitis.
- Aneurismas disecantes o fisurados de la aorta torácica.
- Derrames pericárdicos.
- Contusión cardiaca.
- Cardiopatía isquémica (busca de trombos o calcificaciones de las arterias coronarias).

– Pulmón y pleura:

- Traumatismos torácicos en busca de contusión pulmonar, hemotórax, etc.

- ARDS (evaluación de las maniobras de reclutamiento alveolar).
- Diagnóstico del tromboembolismo pulmonar.
- Identificación de neumotórax de difícil visualización en los rayos X de tórax.
- Procesos inflamatorios pulmonares en busca de abscesos, cavitaciones, neumatoceles, etc.

MEDIASTINO

En la TAC, los procesos expansivos mediastínicos primarios se diferencian de las adenopatías o aneurismas sobre la base de:

- Situación.
- Densidad hística.
- Comprobación hística.
- Existencia de cápsula.

Los procesos vasculares se diferencian tras la administración de contraste intravenoso.

Aneurismas de la aorta. Se reconocen por su composición, situación y administración de medio de contraste.

Los diferentes tipos de aneurismas son:

- Aneurisma verdadero: conserva, por lo menos, una de las tunicas vasculares y ocurre, generalmente, por lesiones degenerativas de la pared vascular.
- Aneurisma falso: se observa defecto circunscrito de la pared con formación de hematoma perivascular.
- Aneurisma disecante: se aprecia separación de la íntima y la media; la sangre fluye a través de este espacio tras el desgarro de la íntima.

La TAC hace posible una exploración completa de los aneurismas.

Con un corte axial se ve el diámetro de la aorta aumentado. Se localizan en el mediastino posterior y se observan como una imagen seudotumoral isohipodensa, de contornos regulares en situación del trayecto torácico de la aorta; al administrársele contraste intravenoso aumenta de forma notable su densidad opacificándose la luz de la aorta; entonces se pueden observar los trombos parietales, ya que en estos no varía la densidad después de administrado el contraste.

Se pueden ver calcificaciones de la pared vascular. La extensión del aneurisma puede determinarse una vez que se reconstruyan todos los cortes.

En el aneurisma disecante se observa la porción de la pared aórtica a modo de tabique entre la luz verdadera y el espacio de disección. Cuando se inyecta

contraste existe diferencia entre la luz verdadera y el espacio de disección del aneurisma.

Seudotumores mediastínicos. Son las alteraciones de causa variable que dan lugar a un ensanchamiento del mediastino y deben diferenciarse de los tumores del mediastino. Entre ellos tenemos:

- Inflamaciones específicas: espondilitis tuberculosa con absceso.
- Inflamaciones inespecíficas:
 - Micosis.
 - Lupus.
 - Hidatidosis.

En el absceso paravertebral tuberculoso existen alteraciones típicas del esqueleto y condensaciones paravertebrales generalmente bilaterales, y se ven imágenes isohipodensas localizadas en espacios paravertebrales.

Al nivel de los órganos del mediastino se observan derrames pleuromediastínicos encapsulados como imágenes isohipodensas, que en dependencia del tamaño pueden provocar desplazamiento de las estructuras situadas a este nivel, y se pueden confundir con tumores del mediastino.

La hemorragia mediastínica puede aparecer en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico del corazón o de otros órganos mediastinales (aorta, esófago, tumores mediastinales), y durante el tratamiento con anticoagulantes. En un estadio inicial se aprecia una imagen hiperdensa, de forma difusa, diseminada entre los órganos del mediastino, o localizada en un sitio específico entre dichos órganos. Pasados unos días, esa imagen se torna isodensa y luego hipodensa. Debe diferenciarse de los aneurismas y los tumores del mediastino.

PARED TORÁCICA

Derrame y engrosamiento pleural. Lo más frecuente es que el derrame pleural ocasione una condensación de la cavidad pleural.

En la TAC se observa como una condensación falciforme entre el pulmón y la pared torácica; cuando el derrame es libre se acumula en las regiones pleurales pendientes, al variar la postura del paciente. Los derrames pleurales pequeños y las calcificaciones pleurales discretas, por ejemplo en la asbestosis, se ven en la TAC antes que en el rayos X de tórax.

En el receso costofrénico posterior, un derrame pleural puede confundirse en la TAC con una ascitis, si no se distingue el diafragma como límite entre la cavidad abdominal y la torácica. La densidad de los derrames pleurales es similar al agua, pero puede variar al mezclarse con otras sustancias, como en el caso del empiema, quilotórax o hemotórax.

En los engrosamientos pleurales, la densidad es superior a la de los derrames, y además no varía con la administración del medio de contraste intravenoso.

PULMÓN

Neumopatías inflamatorias. Se observan en la TAC como lesiones que presentan condensaciones isohiperdensas, localizadas en el lugar afecto del parénquima pulmonar, de contornos difusos no bien delimitados que las diferencian de los tumores pulmonares; en ocasiones se asocian con pequeños derrames pleurales. No provocan efecto de masa sobre los órganos del mediastino, aunque abarquen gran extensión.

Absceso del pulmón. Pueden aparecer durante una neumopatía inflamatoria o de forma aislada.

Se ve una imagenseudotumoral en el parénquima pulmonar, de densidad variable, generalmente con cavitación en su interior y rodeada de una cápsula.

PERICARDIO

Derrame pericárdico. En la TAC, el derrame pericárdico tiene una imagen hipodensa entre el pericardio parietal y el tejido adiposo epimiocárdico, el cual, debido a la escasa densidad hística, aparece como un borde hipodenso sobre el miocardio (Fig. 3.32). Estos derrames, en ocasiones, pueden estar encapsulados y se distinguen frente a procesos expansivos mediastínicos. También se pueden distinguir entre derrames pericárdicos serosos y hemorrágicos, ya que estos últimos presentan una densidad elevada, dependiente del componente sanguíneo.

Se puede aclarar el diagnóstico diferencial entre:

- Derrame pericárdico encapsulado y divertículo pericárdico.
- Tumor pericárdico y proceso expansivo mediastínico.
- Quiste pericárdico y lipoma (este último tiene una densidad por debajo del agua).



Fig. 3.32. Derrame pericárdico.

AFECCIONES ABDOMINALES

HÍGADO Y REGIONES PERIHEPÁTICAS

En la TAC hepática, el paciente debe estar en ayuno; se le debe realizar un estudio simple y a continuación otro intravenoso.

Absceso hepático

Absceso intrahepático. El 80 % de los abscesos hepáticos son a nivel del lóbulo derecho. Se observan como un proceso expansivo, circunscrito, redondeado, de baja densidad (de 0 a 30 UH), de contornos nítidos, con bordes hiperdensos y centro hipodenso (Fig. 3.33).

Pueden verse pequeñas acumulaciones de aire en el interior del absceso, que desempeñan un papel importante en el diagnóstico diferencial frente a procesos expansivos hipodensos. En ocasiones, en su interior existe un nivel hidroaéreo.

La densidad del absceso depende de su estado evolutivo.

Densidad elevada. Estadio de migración leucocitaria, de exudación inflamatoria y destrucción celular parcial del tejido orgánico. En este caso es difícil diferenciarlo de una tumoración primaria o secundaria.

Densidad baja (valores hasta equivalentes al agua). Pueden verse a la semana, cuando los leucocitos ya han experimentado una degeneración grasa. En este caso, el diagnóstico diferencial debe hacerse frente a hepatopatías quísticas.

Si no se pone drenaje y el paciente sobrevive, ocurre una organización del tejido conjuntivo y la encapsulación, y entonces la densidad vuelve a aumentar.

Absceso subfrénico. Se ve un como proceso expansivo redondeado, ovalado o elíptico, por encima del lóbulo derecho del hígado, que puede continuar



Fig. 3.33. Absceso hepático.

en dirección caudal entre el hígado y la pared lateral o ventral; aunque menos frecuentes, también pueden existir abscesos subdiafrámicos izquierdos.

En la TAC se ve bien el absceso subfrénico izquierdo, que se acompaña de un desplazamiento del bazo. Los otros signos son semejantes al absceso subfrénico derecho.

La densidad puede ser homogénea hipodensa (de 0 a 30 UH) con periferia de mayor densidad.

El aspecto puede asemejar un tumor sólido con áreas centrales hipodensas y límites irregulares.

En los valores de densidad baja, a no ser que exista aire (signo patognomónico), debe diferenciarse de la ascitis. En los abscesos subfrénico izquierdo debe distinguirse del *fundus* gástrico y del bazo.

Hay que tener presente que el aire intragástrico mezclado con restos de alimentos puede provocar una imagen similar a burbujas y simular un absceso.

Absceso subhepático. Se presenta igual a la imagen de los abscesos intraperitoneales de otra localización.

Se observa como un proceso expansivo circunscrito con periferia densa y centro hipodenso. El borde hiperdenso puede aparecer como un engrosamiento irregular.

Los límites no son redondeados, ya que hay adaptación de la forma al entorno. Puede haber desplazamiento de las asas intestinales, previamente baritadas.

Otro signo del absceso es la conservación de las barreras anatómicas.

Hematoma hepático. Los traumatismos hepáticos resultan de traumatismos cerrados o perforantes del epigastrio o del tórax inferior; con frecuencia existen, simultáneamente, traumatismos a otros órganos. Las roturas hepáticas son más frecuentes en el lóbulo derecho y afectan, casi siempre, a las aponeurosis diafrámicas.

Pueden verse varios tipos:

- Hematomas intrahepáticos.
- Hematomas subcapsulares.
- Hematomas perihepáticos (extracapsulares).

Hematoma intrahepático. Es un proceso expansivo circunscrito, de densidad variable, casi siempre baja.

En los hematomas recientes, la densidad es equivalente a la sangre circulante; puede aumentar por la formación de trombos, luego comienza a disminuir hasta alcanzar valores isodensos. En la fase organizativa se ve, en ocasiones, una cápsula engrosada de densidad elevada con respecto al centro.

Para distinguir mejor un hematoma con respecto al tejido hepático normal, a veces es necesario realizar la TAC intravenosa.

No es posible distinguir entre tejido infartado y hematoma isodenso en estadio inicial, ni siquiera con TAC intravenosa, ya que ninguno de los dos captan contraste.

Hematoma hepático subcapsular. Se ve como una zona hipodensa biconvexa o planoconvexa típica, de bordes nítidos en la superficie del hígado.

Hematoma perihepático o extracapsular. Aparece por rotura del parénquima hepático junto a la cápsula, tras un traumatismo cerrado o perforante; se observa una banda alrededor del hígado, de forma irregular, variable, de situación superficial, que da un defecto al contorno hepático; la densidad es heterogénea, debido a la presencia de fragmentos hísticos dentro del hematoma; cuando se asocia con aire hay que pensar en la infección del hematoma por agentes patógenos, aunque después de una punción puede verse aire.

BAZO

En los traumatismos abdominales cerrados, el bazo es el órgano más frecuentemente afectado.

Hematomas esplénicos. Se dividen en:

- Hematomas intraesplénicos.
- Hematomas subcapsulares.
- Hematomas periesplénicos.

El más frecuente es el periesplénico con rotura del parénquima y la cápsula, con extravasación de sangre a la cavidad abdominal. En el diagnóstico por TAC son válidos los criterios enumerados para los hematomas hepáticos.

Abscesos esplénicos. En la TAC no se diferencian de los abscesos de otros órganos parenquimatosos abdominales.

PÁNCREAS

Pancreatitis. Se dividen en:

- Pancreatitis aguda.
- Pancreatitis aguda recidivante.
- Pancreatitis crónica recidivante.
- Pancreatitis crónica.

Pancreatitis aguda o aguda recidivante. Se dividen en:

- Pancreatitis edematosa.
- Pancreatitis hemorrágica necrotizante.
- Pancreatitis supurativa con formación de abscesos.

Una vez diagnosticada la pancreatitis aguda, la TAC tiene la misión de:

- Distinguir de qué forma de las tres citadas se trata.
- Determinar el grado de destrucción inflamatoria.
- Valorar el parénquima con capacidad funcional (esto se logra con inyección en bolo de contraste).
- Registrar complicaciones precozmente, como abscesos, ascitis pancreatogena, etc.
- Evaluar la evolución de la pancreatitis.

Los hallazgos en la TAC son los siguientes:

- Aumento de tamaño del páncreas, de forma difusa; esto es por el edema inflamatorio.
- Contornos imprecisos, por la exudación local variable al espacio peripancreático, que puede sobrepasar los límites aponeuróticos de la cavidad retroperitoneal.
- Obliteración del espacio peripancreático.
- Densidad heterogénea: esta densidad variable es debido, a menudo, a pequeñas zonas necróticas circunscritas, abscesos o acumulaciones de exudados en el parénquima pancreático, también por pequeñas áreas quísticas asociadas.

Pancreatitis aguda edematosa. Los hallazgos del TAC son:

- Aumento de tamaño del órgano.
- La configuración no suele alterarse.

La infiltración del tejido adiposo circundante ocasiona, a veces, un *doble contorno en forma de halo* del páncreas, que identifica a este tipo de pancreatitis;

este doble contorno es más evidente tras la inyección de medio de contraste, lo que eleva la densidad del parénquima con capacidad funcional.

Pancreatitis aguda hemorrágica necrotizante. En la TAC se visualiza:

- Engrosamiento manifiesto del órgano.
- Heterogeneidades considerables de la densidad, de tipo tanto hipodenso como hiperdenso. Las zonas hiperdensas son pequeñas hemorragias y las hipodensas constituyen procesos exudativos o necróticos.
- Contorno del órgano impreciso e irregular.
- Ascitis pancreatogena.
- Área hipodensa en región pararenal anterior, posterior y, en ocasiones, en región lumbar, debido al exudado rico en enzimas que sale del páncreas y puede extenderse a regiones retroperitoneales (Fig 3.34).

Pancreatitis supurativa con formación de absceso. En los signos tomográficos se encuentran:

- Engrosamiento masivo del órgano con preferencia segmentaria.
- Estructura heterogénea del parénquima.
- A diferencia de la hemorrágica, no provoca, por lo general, la disolución de las fascias retroperitoneales.
- El exudado purulento sigue las vías de extensión preformadas anatómicas a lo largo del mesocolon transversal, el mesenterio y los ligamentos frenocólico y esplenorenal.
- La densidad es variable, oscila entre los valores del agua e hipodensos, dada la formación de quistes.



Fig. 3.34. Pancreatitis hemorrágica necrotizante.

En la TAC, la distinción entre un absceso pancreático y un exudado hemorrágico necrótico circunscrito no es posible sobre la base de la densidad, cuando no existe aire patológico que indique el absceso.

Absceso pancreático. La formación del absceso pancreático es una complicación de la pancreatitis aguda en la forma supurativa. Además, un pseudoquistes puede ocasionar un absceso por infección secundaria.

Los signos que aparecen en la TAC son:

- Proceso expansivo circunscrito, hipodenso, rodeado de borde irregular normodenso, que aumenta la densidad tras la inyección del medio de contraste.
- Puede verse aire patológico intrapancreático por gérmenes anaerobios.
- Tumefacciones de las fascias retroperitoneales, debido al exudado inflamatorio.

Pancreatitis crónica. En los hallazgos de la TAC se encuentran:

- Engrosamiento circunscrito o difuso del órgano.
- Calcificaciones en forma de manchas.
- Atrofias del órgano, esto es por degeneración fibrosa.
- Formación de pseudoquistes o abscesos.
- Dilatación del conducto pancreático de Wilson.
- Irregularidades del contorno.

La existencia de cálculos en el conducto de Wilson es patognomónico de la pancreatitis crónica inducida por alcohol.

RIÑÓN

Pionefrosis. Es la acumulación aislada de pus en el sistema calicial y la pelvis renal, con destrucción del parénquima renal. La piocaliosis está limitada a un grupo calicial. El pioureter incluye al ureter.

Los hallazgos en la TAC son:

- Aumento del tamaño del órgano.
- Densidad elevada en el sistema calicial.
- Proliferación del tejido adiposo perirrenal y pararenal.
- Puede ser causa de obstrucción por cálculos.
- En estadio avanzado se aprecia adelgazamiento en forma de concha del borde parenquimatoso por la destrucción hística avanzada.

Absceso renal. No resulta frecuente. Suele ser hematógeno o por proceso supurativo de una pielonefritis.

En la TAC se puede observar:

- Proceso expansivo hipodenso (de 10 a 25 UH) en relación con parénquima renal circundante.
- Puede aparecer aire dentro del absceso.
- Cuando se inyecta medio de contraste endovenoso se observa reforzamiento de la membrana circundante. Puede verse extensión del absceso por perforación a cavidad perirrenal o pararenal.

Absceso perirrenal. Casi siempre son causados por infecciones renales que han contaminado el tejido adiposo perirrenal después de perforar la cápsula fibrosa.

En la TAC resultan de fácil localización, como proceso expansivo perirrenal de densidad variable, generalmente de centro hipodenso que se distingue del tejido adiposo. La fascia renal se encuentra engrosada por la reacción inflamatoria.

Traumatismos renales y ureterales. Ocurren por traumatismos abdominales cerrados, punción renal o pielotomía.

En los hallazgos de la TAC se aprecia:

Hematoma renal:

- Un proceso expansivo isodenso o hiperdenso, con corteza renal engrosada.
- Al inyectarse se observa su delimitación con el parénquima renal; se puede determinar la extensión y clasificarlos en:
 - Hematomas subcapsulares.
 - Hemorragias perirrenales.
 - Hemorragias pararenales.

Urinomas. Provocados también por traumatismos renales. Se ven en la TAC como procesos expansivos hipodensos, con valores de la densidad semejantes a los del agua, aunque esta aumenta si aparecen asociadas hemorragias o infecciones.

Se puede comprobar la comunicación con el sistema calicial tras la inyección de medio de contraste, y se observa la salida del contraste del sistema calicial.

RETROPERITONEO

Hemorragias retroperitoneales. Por medio de la TAC se pueden comprobar fácilmente las hemorragias retroperitoneales, incluso las pequeñas.

Se observan como procesos expansivos hiperdensos (de 30 a 60 UH), de bordes irregulares.

Según el tamaño y la extensión pueden desplazar estructuras vecinas, como riñón, uréteres, aorta y vena cava. La densidad del hematoma reciente equivale a la sangre circulante. La aorta y la vena cava se distinguen dentro de un hematoma reciente solo después de la inyección de medio de contraste. Después de días y semanas, la densidad del hematoma disminuye, y pasa desde el estado hiperdenso al isodenso hasta convertirse en hipodenso.

Los hematomas antiguos tienden a calcificarse. Los hematomas musculares aparecen, a menudo, en pacientes hemofílicos.

Absceso retroperitoneal. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con las hemorragias, y tener presente el síntoma de fiebre como guía. La presencia de aire indica un absceso, en caso de gérmenes anaerobios.

Se ve como masas de densidad variable, de centro hipodenso, que pueden encapsularse y aumentar la densidad ante una organización del tejido conjuntivo al cabo de unas semanas. En los abscesos recientes, después de inyectado el contraste, aumenta la densidad en la región marginal, lo que facilita la diferenciación con una hemorragia o tumor sólido.

BIBLIOGRAFÍA

- Balthazar EJ, Megibow AJ. Computed Tomography of the acute abdomen. In: Freeny PC, Stevenson GW, Margulis and Burhenne alimentary tract radiology. 5ed. St Louis: Mosby; 1994. p.2076-2098.
- Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Brown L, Yoo HJ, Galdberg HI. Computed tomography in meningitis. *Neuroradiology* 1978; 16:13-14.
- Blum A, Regent D. Scanner helicoidal, principes et modalites pratiques d'utilisation. Masson, Collection d'Imagerie Radiologique, Paris; 1995.
- Broderick JP, Brott T, Tomsich T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg* 1993; 78:188-191.
- Carter BL, Bankoff MS, Fisk JD. Computed tomographic detection of sinusitis responsible for intracranial y extracranial infections. *Radiology* 1983; 147: 739-742.
- Chung CS, Park CH. Primary pontine hemorrhage: a new CT classification. *Neurology* 1992; 42: 830-834.
- Curtin JJ, Godman LR, Quebbeman EJ. Complications after emergency tube thoracostomy: Assessment with CT. *Radiology* 1996; 198: 19-20.
- Dinsdale HB. Spontaneous hemorrhage in the posterior fossa. *Arch Neurol* 1964; 10:200-217.
- Domínguez JM, Murillo F, Muñoz A, Santamaría JL, Martín R, Sánchez C. La Tomografía Axial Computarizada en la fase aguda del traumatismo craneoencefálico grave. *Med. Intensiva* 1996; 20: 61-68.
- Eisenberg HM, Gary HE, Aldrich EF, Saydjan C, Turner B, Foulkes MA. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH traumatic coma Data bank. *J. Neurosurg* 1990; 73: 688-698.
- Federle MT, Brant-Zawadzki M. Computed tomography in the evaluation of trauma. 2ed. Baltimore: William & Wilkins; 1986.
- Fishman EK. La TC toma el papel central para patología renal. *Diagnostic Imaging America Latina* 2001. Marzo 2001. 26-29.
- Gerard R Schnuetz. Otros procesos abdominales urgentes en su diagnóstico por imagen del abdomen agudo. Cap. 6, p. 129-134 y 147, 1998.
- Grainger & Allison. *Diagnostic Radiology: A Textbook of medical Imaging*. 4th ed. Churchill-Livingstone 2001: 81-99, 235-238, 2119, 2302-2305, 2396-2397.
- Greenberg MK, Barsab WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patients presenting with convulsions. *Neurology* 1996; 47: 26-32.
- Guerrero López F, Vázquez-Mata G, Alcázar Romero PP y cols. Evaluation of the utility of computed tomography in the initial assessment of the critical care patient with chest trauma. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1370-1375.
- Halley MK et al. Loss of consciousness: when to perform computed tomography? *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(3): 230-233.
- Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, Codobes F, Castro S, Muñoz MJ. Ormal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implication. *J Neurosurg* 1986; 65: 784-789.
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991. 75:514-520.
- McCunn M, Mirvis SE, Reynolds HN and Cottingham C. Physician utilization of a portable computed tomography scanner in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(12): 3808-3813.
- Mendelow AD. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1993; 24 (supp 1): 115-119.
- Meyers MA. *Dynamic Radiology of the abdomen*. Springer Verlag, New York, 1994.
- Milne ENC. Impact of imaging in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 1995; 1: 43-48.
- Mirvis SE, Shanmuganathan K, Buell J. Use of spiral computed tomography for the assessment of blunt trauma patients with potential aortic injury. *J Trauma* 1998; 45: 922-930.
- Patel RA et al. Images in Emergency Medicine. *Ann Emerg Med* 2004; 43(2): 295.
- Rafanan AL, Kakulavar P, Perl II J. Head computed tomography in medical intensive care unit patients: Clinical indications. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1306-1309.
- Reinus WR, Zwemer FL. Clinical prediction of emergency cranial computed tomography results. *Ann Emerg med* 1994; 23: 1271-1278.
- Seeling JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC. Traumatic acute epidural hematoma: Unrecognized high lethality in comatose patients. *Neurosurgery* 1984; 15:617-620.
- Stein SC, Ross SE. Mild head injury: A plea for routine early CT scanning. *J Trauma* 1992; 33:11-13.
- Urban BA, Fishman EK, Kuhlman JE, Kawashima A, Hennessey JG, Siegelman SS. Detection of focal hepatic lesions with spiral CT: Comparison of 4 and 8 mm interscan spacing. *AJR* 1993;160, 783-785.
- Vriens PW et al. Computed tomography severity Index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Sur* 2005; 201(4): 497-502.
- Walshe TM, Davis KR, Fisher CM. Talamic hemorrhage a computed tomography. *Stroke* 1981;12:524-527.
- Whelan MA, Hilal SK. Computed tomography as a guide in the diagnosis and followup of brain abscess. *Radiology* 1980; 135:663-671.
- Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Shipkin PM. Evolution of cerebral absceso: Correlation of clinical features with computed tomography a case report. *Neurology* 1977; 27:14-19.
- Zimmerman RA. Imaging of intracranial infections. En: *Infections of the central nervous system*. Scheld WN, Whitley RJ, Durack DT. New York: Raven Press; 1991. p. 887-906.

H⁺

Hb

SO₂

O₂

Sección IV

H⁺

Medio interno

SO₂

Hb

O₂

SO₂

O₂

SO₂

H⁺

Hb



SO₂

O₂

H⁺

H⁺

H⁺

Hb

Hb

O₂

SO₂

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HÍDRICO

A. CABALLERO LÓPEZ

El paciente grave sufre siempre considerables cambios en sus mecanismos homeostáticos, provocados por la respuesta al estrés, que es consecuencia directa de sus procesos morbosos e influencias del dolor, náuseas, hipoxemias y algunas drogas necesarias para su tratamiento.

Todo paciente en estado crítico por diferentes razones está recibiendo soluciones parenterales y enterales, cuya composición y características pueden ser muy variables e influir como ayuda o perjuicio en los mecanismos homeostáticos, desencadenados por la situación clínica del paciente, principalmente en el metabolismo y circulación intracorporal del agua, los electrólitos y los elementos ácido-básicos.

Es de vital importancia para el tratamiento exitoso en un paciente grave, evitar o tratar ante todo los cambios perjudiciales en el balance acuoso, electrolítico o ácido-básico, ya que las alteraciones de estos tres sistemas muy relacionados pueden complicar el proceso morbo de base, lo cual implicaría desastrosas consecuencias. Sin embargo, la solución de este reto terapéutico, ante esta situación, presenta una complejidad subordinada en relación con la morbilidad y mortalidad, que exige del intensivista un perfecto conocimiento de fisiología, fisiopatología y terapéutica de los trastornos del equilibrio hídrico, los electrólitos y el equilibrio ácido-básico, para mantener un constante juicio clínico razonado.

Estos tres sistemas no se pueden estudiar de manera individual, no obstante, el equilibrio hidromineral se rige por el organismo mediante dos leyes fisicoquímicas, que si no aparece una insuficiencia en su funcionamiento,

mantienen la homeostasis hidromineral del paciente; estas leyes son:

- Ley de la electroneutralidad: establece que la suma de las cargas negativas de los aniones debe ser igual a la suma de las energías positivas de los cationes. Esta ley se aplica a todos los compartimientos corporales y en el organismo humano existen 153 mmol/L de aniones y 153 mmol/L de cationes.
- Ley de la isoosmolaridad: establece que la osmolaridad entre los sistemas líquidos corporales, en los cuales el agua es intercambiable, estará entre 285 y 295 mosm/L; de manera que el agua se moverá libremente entre los diferentes compartimientos y líquidos corporales, y si el número de partículas disueltas (osmoles) aumenta en un compartimiento, el agua se moverá hacia él, hasta alcanzar un nuevo equilibrio.

Estas leyes en determinadas condiciones interfieren, entre ambas, lo que explicaría la persistencia de algunas alteraciones del balance hidromineral.

Es difícil comprender, prevenir y tratar los trastornos del equilibrio hidromineral, así como exponer de forma didáctica sus particularidades en el paciente grave; no obstante, si se tienen en cuenta las limitaciones expresadas, intentaremos estudiar este engorroso tema, y estamos obligados a tratar los aspectos fisiológicos, fisiopatológicos y causales de estos tres sistemas, de manera individual e interrelacionada.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Ecuación de Gibbs-Donan. El resultado de la concentración de un par de aniones y cationes difusibles en un lado de una membrana semipermeable, es igual al resultado (suma) del mismo par de iones en el otro lado.

Mol (m). Peso molecular de una sustancia expresado en gramos.

Milimol (mmol). Peso molecular de una sustancia expresado en miligramos.

Equivalente (Eq). Peso molecular de una sustancia expresado en gramos, dividido por su valencia (carga eléctrica).

Miliequivalente (mEq). Peso molecular de una sustancia expresado en miligramos, dividido por su valencia (carga eléctrica).

Osmolaridad. Número de partículas osmóticamente activas por unidad de peso (osmolar o miliosmolar por kilogramo) osm/kg o mosm/kg.

Osmolalidad. Número de partículas osmóticamente activas por unidad de peso (osmolar o miliosmolar por kilogramo) osm/kg o mosm/kg.

$$\text{osm} = 2 \left[\frac{\text{Na} + \text{K}}{18} + \frac{\text{glicemia}}{18} + \frac{\text{urea}}{2,8} \right]$$

Presión osmótica efectiva. Es la presión parcial ejercida por sustancias no permeables (proteínas plasmáticas), las cuales ejercen una presión oncótica o presión osmótica efectiva entre los compartimientos intravascular e intersticial.

$$\text{POE} = \text{PCO} = [4 \times \text{proteínas plasmáticas totales g/d}] - 0,8$$

Tonicidad. Está dada por la concentración de solutos impermeables en el líquido extracelular.

Tonicidad =

$$2 \left[\frac{\text{Na}}{18} + \frac{\text{glicemia (mg/\%)} + \text{manitol (mg/\%)} + \text{glicerol}}{18} + \frac{\text{otros solutos impermeables}}{9} \right]$$

$$\text{Tonicidad} = \text{osmolalidad medida} - \left[\frac{\text{urea mg/\%}}{6} + \frac{\text{etanol mg/\%}}{4,6} \right]$$

Normal: 275–290 mosm/kg

GAP osmolal. Gap osmolal = Osmolalidad medida – osmolalidad calculada.

Normal = < 10 mosm/kg

Anión GAP. Es la suma de los aniones que no se miden de forma sistemática en los estudios de laboratorio (por ejemplo, ácido láctico, ácido betahidroxibutírico, ácido acetoacético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido fosfórico, etc.).

$$\text{Anión GAP} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$$

Normal = 12 ± 2 mmol/L

Presión coloidosmótica. Es la presión ejercida por las proteínas del plasma:

Ecuación de Landis – Pappenheimer

$$\text{PCO} = 2,1 C + 0,16 C^2 + 0,09 C^3$$

C: proteínas totales del plasma g/dL

Normal parado = 25 mmHg

Supino = 20 mmHg

Grave = 18 – 20 mmHg

Catión GAP o anión Gap urinario. No es más que la suma de los cationes habitualmente no medidos en la orina (NH_4^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) más los cationes medidos en la orina (Na^+ , K^+) menos los aniones urinarios habitualmente medidos (Cl^-) o no medidos (NM) (HCO_3^- , SO_4^- , PO_4^-), y aniones orgánicos.

$$\text{Catión GAP} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{CuNM}] - [\text{Cl}^- - \text{AuNM}]$$

Osmolalidad urinaria. Número de partículas osmóticamente activas por unidad de peso (mosm/kg de H_2O).

GAP CO_2 es la diferencia entre la PaCO_2 y la PIGCO_2 (presión intragástrica de CO_2).

$$N = 1,4 - 2,7 \text{ mmHg}$$

COMPOSICIÓN CORPORAL FISIOLÓGICA DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El hombre posee un contenido de agua corporal total (ACT), que puede tener variaciones según la edad, el sexo, el contenido graso, etc., pero casi siempre se acepta como cifra promedio el 60 % (entre el 50 y el 70 %) del peso corporal expresado en kilogramos (tabla 4.1).

Como la grasa es bastante anhidra, la obesidad y el mayor contenido de grasa corporal en la mujer hacen disminuir el contenido total de agua, y de igual forma la pérdida degenerativa de la masa muscular en el anciano incrementa el contenido de ACT.

El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos (extracelular e intracelular); en determinadas condiciones morbosas se puede formar lo que algunos han llamado tercer espacio, cuyo contenido acuoso, cuando existe, es muy difícil de cuantificar, lo cual dificulta su adecuado balance acuoso (Tabla 4.2).

Tabla 4.1. Contenido de agua corporal total según edad y sexo

Sexo y edad	% del peso en kg
Recién nacidos	70
Niños menores de 1 año	65
Hombres de 1 a 40 años	60
Mujeres de 1 a 40 años	50
Hombres de 40 a 60 años	55
Mujeres de 40 a 60 años	50
Hombres mayores de 60 años	65
Mujeres mayores de 60 años	60

Tabla 4.2. Distribución del ACT, en un hombre de 70 Kg de peso (rasgos fisiológicos)

Compartimiento	%	Volumen (L)
Extracelular	Plasma – 5	3,5
	Intersticial – 15	10,5
Intracelular	40	28,0
ACT	60	42,0

Compartimiento extracelular. El volumen del líquido extracelular representa el 20 % del peso corporal y el 34 % del ACT; sus funciones principales son:

- Sostener y proveer los elementos del metabolismo de la masa celular del cuerpo humano.
- Transportar los productos de desechos del metabolismo hístico.

El líquido extracelular es todo aquel que está contenido fuera de las células, de manera que puede dividirse en dos segmentos, el intravascular y el intersticial.

El segmento intravascular está constituido por el plasma sanguíneo, contenido en los vasos sanguíneos y que está separado del segmento extravascular por las membranas capilares o endotelio; tiene un mayor contenido de proteínas (± 70 g/L) y representa el 5 % del peso corporal total (kg), el 25 % del líquido extracelular y el 8,3 % del ACT. Un adulto normal tendrá un volumen plasmático de 79 a 81 mL/kg; además, pueden calcularse otros volúmenes líquidos del cuerpo mediante las fórmulas siguientes:

- Volumen de líquido extracelular: 20 % del peso en kilogramos.
- Volumen de líquido intracelular: 40 % del peso en kilogramos.

El segmento extravascular (intersticial) constituye el 15 % del peso corporal total, el 66 % del volumen del

líquido extracelular y el 25 % del ACT; el 10 % del volumen de agua intersticial se considera no funcional y está contenido en las articulaciones; el intersticio o zonas de sostén, situadas entre las células, tiene el mayor porcentaje del agua intersticial del organismo humano, la cual se halla ligada a las fibras colágenas, ácido hialurónico, etc., presentes en el intersticio.

El hueso tiene un escaso y casi despreciable contenido de agua; existe además, dentro del 15 % de contenido acuoso del segmento extravascular, una cantidad de agua en la luz intersticial, vías biliares, vías urinarias, cavidades serosas, humor vítreo y acuoso, así como en las secreciones glandulares y el líquido cefalorraquídeo, que es relativamente no funcional, a la cual se le ha llamado agua transcelular.

Compartimiento intracelular El cuerpo humano tiene aproximadamente 100 billones de células, en las cuales se encuentra el 66 % del ACT y el 40 % de agua en relación con el peso corporal; esta agua del líquido intracelular se encuentra libre de grasas y como parte de la masa celular asegura:

- Los requerimientos de combustible.
- El consumo de oxígeno.
- La producción de calor.

En los primeros meses de la vida hay menor proporción de líquido intracelular, debido a que el recién nacido y el lactante tienen mayor cantidad de tejido cartilaginoso, conectivo y piel por kilogramo de peso; estos tejidos son ricos en agua intersticial, a diferencia del adulto joven y fuerte, que al tener mayor masa muscular posee mayor cantidad de líquido intracelular.

La principal función del agua en el organismo humano, de servir como solvente para los sistemas biológicos, según las diferentes concentraciones de solutos, determinará la osmolalidad, que tiende a igualarse como mecanismo homeostático fisiológico, si se tiene en cuenta que el agua es libremente permeable en las membranas biológicas, que pasa de los compartimentos de menor osmolalidad o tonicidad a los de mayor (equilibrio de Gibbs-Donnan).

Recientemente, los fisiólogos han reconocido que el agua atraviesa la bicapa lipídica de muchas membranas celulares más rápido de lo que puede ser explicada, mediante el mecanismo de difusión simple, y han identificado una gran familia de proteínas homólogas de membrana, a las que han dado el nombre de aquaporinas o canales de agua (AQP). Hasta el momento se han descrito seis aquaporinas diferentes, identificadas en los tejidos que muestra la relación que aparece en el cuadro 4.1.

Cuadro 4.1. Aquaporinas o canales de agua y su actual localización hística

- Aquaporina 0
- Aquaporina 1: membrana apical y basolateral del tubuli proximal, rama delgada descendente del asa de Henle, plexo coroide, músculo liso, endotelio corneal, epitelio hepatobiliar y endotelio capilar
- Aquaporina 2: membrana apical del tubuli colector
- Aquaporina 3: membrana basolateral del tubuli colector
- Aquaporina 4: centro de la sed, hipotálamo
- Aquaporina 5: glándulas salivales, lacrimales y epitelio alveolar

Estas aquaporinas prometen, en un futuro, conocer mejor los mecanismos de la regulación del agua, tanto desde el punto de vista fisiológico como fisiopatológico, ya que hasta el momento su expresión genética se ha vinculado con: cataratas congénitas (AQP-0), acción de diuréticos mercuriales (AQP-1 y AQP-3), diabetes insípida nefrótica (AQP-2), control de la osmolalidad y secreción de hormonas antidiuréticas (HAD) (AQP-4), y síndrome de Sjogren (AQP-5) más transpiración (AQP-5 y AQP-1). Falta mucho por conocer de estas proteínas hidrófobas y homólogas de membrana, pero la sedimentación futura del conocimiento acerca de ellas, puede modificar de forma importante el conocimiento del intensivista y de otros especialistas sobre el agua, sus movimientos intracorporales y las acciones terapéuticas.

La ley de la electroneutralización establece que la concentración de aniones y cationes en los diferentes compartimientos acuosos corporales debe ser igual desde el punto de vista fisiológico; aunque las cifras normales de electrolitos varían en un rango, esquemáticamente podemos enunciar la

composición química de los principales compartimientos, según se enuncia en la tabla 4.3.

REGULACIÓN ACUOSA

El paciente grave puede perder o ganar agua debido a múltiples afecciones y terapéuticas; el organismo ante estas situaciones tratará, mediante la Ley de la isoosmolalidad, de conservar las características del líquido intracelular, para mantener sus funciones y facilitar los intercambios con el líquido extracelular; aunque en sentido general, lo más frecuente es que ocurran pérdidas acuosas. Si tenemos en cuenta que los dos principales iones responsables de mantener la osmolalidad del líquido extracelular son el Na^+ y el Cl^- , principalmente el primero, el organismo ante la pérdida de volumen retendrá agua y sodio debido a que disminuye su eliminación renal.

Al ocurrir pérdidas acuosas predominantes se producirá:

- Aumento de la osmolalidad al incrementarse las contracciones relativas de Na^+ .

Tabla 4.3. Composición electrolítica de diferentes compartimientos. Gamblegrama.

Plasma		Intersticio		Intracelular	
Cationes	Aniones	Cationes	Aniones	Cationes	Aniones
154	154	153	153	200	200
Na^+ - 142	Cl^- - 103	Na^+ - 144	Cl^- - 114	K^+ - 150	HPO_4^- - 150
K^+ - 4	HCO_3^- - 27	K^+ - 4	HCO_3^- - 30	Mg^{++} - 40	SO_4^{--} -
Ca^{++} - 5	SO_4^{--} -	Ca^{++} - 3	SO_4^{--} -	Na^+ - 10	HCO_3^- - 10
Mg^{++} - 3	PO_4^{--} - 3	Mg^{++} - 2	PO_4^{--} - 3		Protein 40
	Prot^- 16		A.Orgán. 5		
	A.Orgán.5		Proteína - 1		

- Disminución del volumen plasmático.
- Disminución de la presión arterial media.

Estas situaciones estimulan los sistemas de receptores especializados de la manera siguiente:

- El aumento de la osmolalidad estimula los osmorreceptores situados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo.
- La disminución del volumen plasmático estimula los receptores de volumen situados en la aurícula derecha, los cuales envían el mensaje correspondiente al hipotálamo.
- La caída de la tensión arterial media estimula los receptores de presión, situados en el seno carotídeo y la aurícula izquierda, los cuales también dirigen su mensaje al hipotálamo.

Estos mensajes simultáneos recibidos por el hipotálamo provocan:

- La liberación de hormona antidiurética (HAD), sintetizada en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo; los axones de estos núcleos forman fibras que atraviesan el *infundibulum* y terminan en la eminencia media y la neurohipófisis, situada en la silla turca, caudal a la adenohipófisis. El gen de la HAD o vasopresina contiene tres axones que codifican la formación de:
 - Propresofisina (un precursor que contiene HAD).
 - Su proteína transportadora llamada neurofisina.
 - Un péptido glicosilado carboxiterminal.

La propesofisina es transportada al axón terminal dentro de los gránulos secretorios, allí es destilado en HAD y su neurofisina específica. Los estímulos osmóticos y no osmóticos despolarizan las neuronas magnocelulares, lo que da como resultado una exocitosis de HAD hacia la circulación. La HAD liberada se une al receptor V_2 -HAD en la superficie basolateral del tubuli colector renal, el cual está acoplado al sistema de transducción de señales de la adenilciclase.

La interacción hormonal (HAD)-receptor (V_2 -HAD) aumenta la concentración de adenosín monofosfato (AMP) cíclico, lo que promueve una cascada de eventos que da como resultado la formación de tubulis conductores de agua en la membrana luminal de los conductos colectores. Estos cambios aumentan la permeabilidad celular tubular al agua, lo cual en conjunción con el intersticio medular hipertónico y los sistemas

de intercambio multiplicadores de contracorriente, promueven la reabsorción de agua libre del líquido tubular, lo que provoca disminución de la diuresis, aumento de la densidad urinaria y de su osmolalidad, y disminución de la osmolalidad plasmática.

Los factores hemodinámicos (caída de la volemia y de la tensión arterial media) desempeñan una función menor en la secreción de HAD; los receptores de volumen y de presión envían información a través de los nervios vago y glossofaríngeo hacia los centros medulares, que a su vez envían fibras a los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.

Los sistemas barorreguladores y osmorreguladores están íntimamente relacionados, de manera que cambios en la presión o el volumen plasmático alteran la respuesta secretora de HAD ante el estímulo osmótico, por lo que ocurre una antidiuresis máxima.

Se ha demostrado, además, que las náuseas constituyen un potente estímulo para la secreción de HAD, envían estímulos hacia los núcleos supraóptico y paraventricular mediante el área posterior de la médula; de igual forma el dolor, la hipoxia, algunas drogas y enfermedades tienden a mantener también una elevada secreción de HAD bastante común en el paciente en estado crítico.

Ocurre, además, un aumento de la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por el lóbulo posterior de la hipófisis, la cual estimula la corteza suprarrenal para secretar su mineralocorticoide más importante -la aldosterona- la que aumenta la reabsorción de Na^+ en todos los segmentos del sistema tubular renal, pero principalmente en las ramas ascendentes del asa de Henle, tubulis distales y colectores; esto tiende a sostener el estímulo de los osmorreceptores para mantener la liberación de HAD.

El descenso del volumen plasmático y de la tensión arterial media disminuye el flujo plasmático renal y como consecuencia el filtrado glomerular, así como la carga de Na filtrado y mediado por el incremento ante estados de hipovolemia de las concentraciones de norepinefrina, HAD y angiotensina, con el consiguiente aumento de la resistencia vascular renal.

El aumento de volumen plasmático tiende a provocar efectos contrarios a los descritos, e incrementa la liberación del péptido auricular natriurético (PAN) a la circulación, que implica una diuresis sódica.

PÉRDIDAS DE AGUA

PÉRDIDAS NORMALES DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

En condiciones normales y de forma esquemática puede decirse que el agua ingerida es más o menos igual que la diuresis, y que el agua contenida en los alimentos sólidos se asemeja al agua perdida de forma insensible.

Normalmente se producen alrededor de 300 mL de agua endógena en 24 horas, según el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas; por cada 100 g de carbohidrato metabolizado, se producen 55 mL de agua endógena; por cada 100 g de proteínas, 41 mL de agua endógena. Desde el punto de vista esquemático calculamos el agua endógena producida a razón de 4 mL/kg/24 horas.

En la práctica clínica deben tenerse presente las siguientes pérdidas normales en 24 horas:

- Diuresis medida (entre 1 000-1 500 mL).
- 14 mL/kg/24 horas o 0,6 mL/kg/horas de pérdidas insensibles (transpiración cutánea y respiratoria).
- 100 mL de pérdida de agua en las heces fecales.

Las pérdidas normales de electrólitos son muy variables y dependen mucho de la ingestión o aporte parenteral que reciba el paciente; el rango de sus valores normales perdidos en la orina puede ser muy variable, lo que se considera de la manera siguiente:

Na = 75-150 mEq/L
K = 75-100 mEq/L
Cl = 75-150 mEq/L

PÉRDIDAS ANORMALES DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El paciente grave tiene muchas vías de pérdidas anormales de agua y electrólitos, algunas de ellas pueden medirse con bastante exactitud, pero otras presentan dificultades objetivas para cuantificarlas.

En todo paciente grave debemos cuantificar las pérdidas normales y anormales de agua y electrólitos, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Medición del volumen aspirado por el *levine* o gastrostomía.
- Medición del volumen aspirado por sonda de toracotomía.
- Medición del volumen recolectado por sonda de T, en las vías biliares u otras sondas abdominales.

- Medición del volumen de diarreas.
- Aumentar 13 % de las pérdidas insensibles calculadas (34 mL/kg/24 horas) por cada grado centígrado de temperatura por encima de 37 °C, mantenida como promedio en las 24 horas.
- Según la existencia de polipnea se debe hacer el cálculo siguiente (regla del 8):

Frecuencia respiratoria	mL/kg/horas
20 – 28 x ¹	0,2
28 – 36 x ¹	0,3
36 – 44 x ¹	0,4
>44 x ¹	0,5

- Calcular 1 mL/kg/horas de tiempo quirúrgico, como pérdidas adicionales en el salón de operaciones.
- Calcular entre 1 y 2 mL/kg/horas en aquellos pacientes con abdomen abierto, como pérdidas adicionales.
- Las pérdidas transoperatorias objetivas deben calcularse por alguno de los métodos tradicionales: volumen aspirado; método de compresas, gravimétrico y medición calorimétrica.

Ante las pérdidas anormales, sobre todo las provenientes del sistema gastrointestinal, lo ideal es medir el contenido electrolítico de esas pérdidas, pero ello no resulta práctico, por lo que es importante conocer los rangos de valores de volumen y electrólitos de los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal (Tabla 4.4).

CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS DESBALANCES HÍDRICOS

El paciente en estado crítico, ingresado en la unidad de terapia intensiva, tiene con frecuencia desbalances hídricos de mayor o menor magnitud y de diferentes orígenes, que obligan al intensivista a mantener con precisión y cuidado la administración de agua y electrólitos.

Dentro de las afecciones o desbalances acuosos del paciente grave no trataremos en este capítulo lo relacionado con el *shock* hipovolémico, ya que se estudiará en otro capítulo.

Por la importancia que representa la práctica diaria en cuidados intensivos, se estudiarán los trastornos del equilibrio hídrico organizados en grupos según los compromisos o trastornos vistos en las unidades de terapia intensiva:

- Desbalances hídricos del paciente quirúrgico.
- Desbalances hídricos del paciente clínico.

Tabla 4.4. Composición de agua y electrolitos de los segmentos gastrointestinales

Tipo de secreción	Volumen mL/24 horas	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	HCO ₃ mmol/L
Salival	1500 (500-2000)	2 – 10	20 – 30	8 – 18	30
Gástrico	1500 (100-4000)	9 – 116	0 – 32	50 – 150	
Duodenal	100-2000	140	5	80	
Yeyunal		110	2 – 8	43 – 137	
Ileal	100-9000	110	2 – 8	43 – 137	30
Colónica		60	30	40	
Pancreático	100 – 800	113 – 185	3 – 7	54 – 95	115
Biliar	50 – 800	131-160	3 – 12	89 – 180	35

- Diabetes insípida.
- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

DESBALANCES HÍDRICOS DEL PACIENTE CON AFECCIONES QUIRÚRGICAS

En nuestra unidad de cuidados intensivos, entre el 40 y 50 % de los pacientes ingresados son quirúrgicos o politraumatizados (operados o no), por lo que es conveniente comentar algunos aspectos importantes acerca del tratamiento acuoso del paciente quirúrgico.

Aunque sea tema discutido, casi siempre se acepta que la oxigenación hística y la función normal de órganos y sistemas del paciente quirúrgico grave se benefician con el mantenimiento del:

- Índice cardiaco mayor que 4,5 L/min/m² de superficie corporal.
- Transporte de oxígeno mayor que 600 mL/min.
- Consumo de oxígeno mayor que 170 mL/min.

Todo lo cual contribuye a la disminución de la morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes.

La perfusión hística se ha convertido en un parámetro de primer orden, para evitar la elevada morbilidad y mortalidad de pacientes quirúrgicos graves, quienes deben mantener un balance hidromineral y nutricional adecuado en el preoperatorio, situación que no siempre sucede.

Durante muchos años se habló de la intolerancia a la sed del operado, sobre la base del incremento de la secreción de aldosterona, 17 – OH esteroides y hormona antidiurética (HAD), pero las complicaciones

debidas al uso de dextrosa al 5 % sin electrolitos en el transoperatorio y posoperatorio de este paciente evidenciaron el riesgo de ocasionar severas hiponatremias e intoxicación acuosa. Hoy día se sabe que un exceso de dextrosa al 5 % sin electrolitos es retenido en el organismo, mientras que un exceso de soluciones electrolíticas balanceadas son fácilmente excretadas, ello se explica mediante dos razones fundamentales:

- La hiponatremia causa alteraciones de la función renal.
- La dextrosa al 5 % en agua no aporta el soluto necesario para la formación de orina.

A mediados del siglo xx, Schroeder describió que los pacientes posquirúrgicos con oliguria no respondían a grandes infusiones de dextrosa al 5 % en agua, se elevaba el nitrógeno ureico en la sangre, conocida por las siglas en inglés BUN (*blood urea nitrogen*), disminuía el *clearance* de urea por debajo del 10 % de lo normal y también disminuía paulatinamente el Na sérico con deterioro del sistema nervioso central (SNC).

Además, se conoce que esta hiponatremia causa una reducción del filtrado glomerular, que se agrava en la medida que la hiponatremia se hace más importante, lo que provoca disminución en la formación de orina (oliguria), la que permanece hiperosmótica en relación con el plasma. El tratamiento con solución hipertónica mejora el filtrado glomerular, el flujo plasmático renal y causa la excreción de grandes volúmenes de orina hipotónica.

Está demostrado que mientras mayor sea la hiponatremia, menor será la capacidad de excreción renal del agua que ha recibido el paciente, y llega hasta el 30 % del agua recibida, excretada cuando el Na está entre 110 y 119 mmol/L, lo que crea un círculo vicioso al retenerse más agua y empeorar aún más la hiponatremia.

En el salón de operaciones, el anesthesiólogo debe tener en cuenta los datos anteriores y aplicar con cuidado los siguientes principios en el uso de los líquidos:

- No reponer líquidos solo con dextrosa al 5 % en agua sin electrolitos, cuando la intervención quirúrgica dura más de una hora o se necesita un volumen superior a 150 mL/hora.
- Si es necesario es recomendable utilizar en el transoperatorio y en el preoperatorio, soluciones controladas isoosmolares o hiperosmolares, según la situación clínica.
- En el transoperatorio se debe garantizar buen gasto cardiaco, transporte y consumo de oxígeno, ya que cuando no existe el monitoreo de estos parámetros pueden controlarse los siguientes:
 - Presión arterial media mayor que 80 mmHg.
 - PVC entre 6 y 15 mmHg.
 - Frecuencia cardiaca menor que 100×1 .
 - GAP CO_2 menor que 9 mmHg = $(\text{PaCO}_2 - \text{P}_{\text{IG}} \text{CO}_2)$.
 - F_1O_2 mayor que 0,4.
 - Diuresis mayor que 30 mL/hora (sin uso de diuréticos).
- Durante cada intervención y al final de ella debe hacerse un balance estricto de pérdida y aporte de líquidos y electrolitos.

En la unidad de cuidados intensivos es necesario revisar bien el balance hidromineral durante el acto quirúrgico y su descripción detallada.

Los pacientes operados, sobre todo aquellos sometidos a cirugía abdominal con síntomas intestinales o sin ellos, por lo general no ingieren alimentos por vía oral hasta que no se recupere el peristaltismo intestinal, reaparezcan los ruidos hidroaéreos, disminuya el volumen aspirado por el *levine* o hayan pasado de cinco a siete días de realizadas las suturas intestinales; además, la volemia y composición electrolítica debe ser mantenida por vía parenteral.

El paciente quirúrgico en estado crítico debe recibir suficiente cantidad de volumen (cristaloides y coloides)

que permita garantizar, junto con agentes ionotropos (dobutamina, epinefrina y norepinefrina), los objetivos siguientes:

- Mantener valores supranormales de gasto cardiaco, transporte y consumo de oxígeno.
- Mantener perfusión hística adecuada mediante el monitoreo por tonometría gástrica del PCO_2 GAP en valores normales (entre 1,4 y 2,7 mmHg) o por debajo del límite de la normalidad (menor que 9,5 mmHg).

$$\text{PCO}_2 \text{ gap} = \text{PCO}_2 \text{ arterial} - \text{PCO}_2 \text{ tonómetro}$$

DESBALANCES HÍDRICOS DEL PACIENTE CON AFECCIONES CLÍNICAS

Para mejor comprensión de los desbalances hídricos del paciente grave, estudiaremos la siguiente clasificación de las hipovolemia e hipervolemia, no exenta de críticas:

- Isotónica.
- Hipotónica.
- Hipertónica.
- Hipervolemia.

Hipovolemia isotónica. Llamada también isonatémica o isoosmolar: se define como la pérdida proporcional de agua y electrolitos, lo cual permite que se mantenga igual la tonicidad y osmolalidad del plasma. Es la forma más frecuente de depleción de volumen que se observa en el paciente grave, y en sentido general sus principales causas son:

- Sangramiento agudo.
- Vómitos.
- Diarreas.
- Fístulas intestinales.
- Cetoacidosis diabética.
- Íleo paralítico.
- Oclusiones intestinales.

Este tipo de hipovolemia puede convertirse de isotónica en hipertónica o hipotónica, según la respuesta fisiológica del organismo y la conducta terapéutica que se aplique.

El cuadro clínico está representado por síntomas y signos propios de las pérdidas de agua y electrolitos, elementos que estarán disminuidos en cifras absolutas, tanto en el comportamiento intracelular como extracelular.

Se acepta que un déficit de agua, con una concentración de Na plasmático entre 130 y 150 mEq/L, es

una hipovolemia isotónica, de manera que la simple medición del Na implica el "apellido" de una hipovolemia.

En el paciente grave las pérdidas conjuntas proporcionales de agua y sodio se originan por dos vías principales:

– Pérdidas gastrointestinales: cualquier porción del tubo gastrointestinal puede provocar pérdidas de agua y sodio, por ejemplo, las que ocurren desde el estómago hasta la válvula ileocecal o las que suceden a través de las vías biliares o por conductos pancreáticos, ya que en todos esos segmentos hay un alto contenido de sodio y pueden perderse volúmenes más o menos importantes.

En la práctica clínica del paciente grave, estas pérdidas se observan ante la presencia de fístulas traumáticas o de complicaciones quirúrgicas (duodenales, ileoyeyunales, pancreáticas, biliares, etc.), drenajes colocados en cualquiera de estos segmentos o exteriorización de los mismos (ostomías).

– Pérdidas renales: pueden ocurrir pérdidas de agua y sodio por el riñón cuando existan o no alteraciones estructurales. La insuficiencia suprarrenal crónica (enfermedad de Addison), en la cual está presente la insuficiencia de esteroides retenedora de sales por el riñón, es una causa rara de pérdida de agua y sodio por vía renal, sin daño estructural de este. También lo es el uso, a veces poco o mal controlado, de diuréticos (furosemida, manitol, etc.) en el paciente grave; además, el uso de soluciones hipertónicas (alimentación parenteral) puede provocar una diuresis osmótica, la cual es común en la hiperglicemia o estados hiperosmolares de otros orígenes. La alimentación enteral con elevado contenido proteico puede ser también causa de aumento de pérdidas renales de agua y sodio, sin daño estructural de los riñones.

Entre las causas de incremento de pérdidas renales de agua y sodio, con daño estructural de los riñones, podemos mencionar:

- Enfermedades quísticas y medulares del riñón.
- Fase diurética de la necrosis tubular aguda.
- Algunos casos de nefropatías posobstructivas.
- Insuficiencia renal crónica en presencia de deficiente aporte de Na.

Generalmente, los síntomas y signos de pérdidas proporcionales de agua y sodio, se manifiestan por aumento de la frecuencia cardíaca, caída o no de la tensión arterial, disminución de la presión venosa central (PVC) o presión capilar pulmonar (Pcap), así

como manifestaciones de sed, náuseas, tendencia a la obnubilación moderada, oliguria, etc.

El tratamiento consistirá en la corrección del déficit de agua y electrolitos.

Hipovolemia hipotónica. Conocida también como deshidratación extracelular, síndrome de depleción de sal, etc. Se define como la pérdida de agua y sales, con predominio de esta última, lo cual provoca un descenso de la osmolalidad plasmática por debajo de 285 mosm/L; por lo general se caracteriza por las manifestaciones clásicas de las pérdidas de volumen acompañadas de un Na plasmático menor que 130 mEq/L, aunque siempre que haya hiponatremia, no tiene necesariamente que existir hipovolemia, de manera que el criterio de sodio bajo no define la presencia de una depleción de líquido extracelular (LEC) o hipovolemia hipotónica, pero sí permite catalogar la hipovolemia con las implicaciones causales y terapéuticas que ello trae consigo.

En el paciente, esta situación se ve más durante el tratamiento que al momento de ingresar en el cuerpo de guardia; como el Na representa más del 90 % de las partículas del LEC, él tiene un efecto básico sobre el ACT y su distribución. Entonces, a partir del conocimiento del axioma que dice: "El agua va hacia donde están las sales", en este caso las sales predominan en el intersticio y en el LIC y, aunque haya un déficit de agua en el LEC-vascular, el contenido de agua del intersticio y del LIC aumentarán en grado dependiente de la concentración relativa de Na del LEC-vascular, el intersticio y el LIC, y de la magnitud del déficit de agua del LEC-vascular, de manera que puede verse, en estos casos, hipovolemia con edema hístico.

Cuando se reemplaza el líquido perdido con solución de dextrosa al 5 % sin electrolitos, las pérdidas de estos, sin reposición, pueden llevar a una hipovolemia y, aunque la osmolalidad de la dextrosa al 5 % es isotónica con los líquidos corporales, por el efecto osmótico de la glucosa, al metabolizarse esta se convierte en CO₂ y agua, y se transforma en hipotónica en la medida que el CO₂ es eliminado y el agua es retenida predominantemente en el LIC y en el intersticio; es decir, que toda disminución de la osmolalidad en el LEC-vascular, provocará un aumento del agua en el LIC, la cual será mayor si no existe una hipovolemia concomitante.

Las causas principales que provocan una hipovolemia hipotónica son:

– Extrarrenales:

- Pérdidas gastrointestinales.
- Vómitos con alcalosis metabólica.
- Diarreas perdedoras de sales.

- Quemaduras externas.
- Acumulación de reservas intracorporales de líquidos.
- Pancreatitis aguda.
- Peritonitis.
- Íleo paralítico.

– Renales:

- Uso de diuréticos no ahorradores de sales.
- Insuficiencia suprarrenal primaria.
- Enfermedades renales con pérdida de sodio.
- Acidosis tubular renal proximal

Las principales manifestaciones clínicas de la hipovolemia hipertónica son:

- Cansancio, indiferencia, lasitud, apatía.
- Hipotensión arterial.
- Hipotonía muscular y de globos oculares.
- Calambres musculares, náuseas y vómitos.
- Cefalea.
- Convulsiones, hiporreflexia osteotendinosa y coma.
- Oliguria en magnitud dependiente del grado de hipovolemia.
- Colapso venoso.

Desde el punto de vista del laboratorio pueden encontrarse las alteraciones que definen un volumen arterial efectivo disminuido:

- Urea mayor que 10 mg/dL (mayor que 3,57 mmol/L).
- Creatinina mayor que 1 mg/dL (mayor que 100 mmol/L).
- Ácido úrico mayor que 3,5 mg/dL (mayor que 210 mmol/L).
- Na urinario menor que 20 mEq/L.
- Elevación de la renina plasmática.
- Urea/creatinina mayor que 10.

El tratamiento se verá al analizar las hiponatremias, en el capítulo de trastornos electrolíticos (capítulo 26).

Hipovolemia hipertónica. Se define como la pérdida preponderante o exclusiva de agua pura, que provoca un incremento de la osmolalidad plasmática, por encima de 295 mosm/L.

En estos casos se presenta un movimiento del agua del compartimiento del LIC hacia el extracelular, y ocurre la deshidratación intracelular y la contracción celular. La hipertonía e hiperosmolalidad no son sinónimas, pero sí resulta bastante común que ambas existan simultáneamente, ya que siempre que hay hipertonía habrá hiperosmolalidad, pero no siempre que exista esta última habrá hipertonía.

Las principales causas de hipovolemia hipertónica dependen del insuficiente aporte de agua con o sin pérdidas considerables de agua, con sodio sanguíneo en exceso. El principal mecanismo protector de la hipernatremia con déficit de agua es la sed, y la conservación del agua por el riñón mediante la secreción de hormona antidiurética (HAD); pero en el paciente grave, los problemas para su comunicación, así como las afecciones del SNC y del *tractus* gastrointestinal impiden, muchas veces, el funcionamiento del mecanismo de la sed.

Las principales causas de hipovolemia hipertónica son:

– Insuficiente aporte de agua:

- Incapacidad de percibir la necesidad de ingerir agua, responder a ella o demandarla.
- Vía oral contraindicada con insuficiente aporte de líquidos.

– Pérdidas excesivas de agua:

- No renales:

Fiebre y/o diaforesis.

Hiperventilación espontánea.

Ventilación mecánica prolongada con altos volúmenes minuto.

Quemaduras.

Diarreas acuosas.

- Renales:

Diabetes insípida neurógena o nefrógena.

Diuresis osmótica.

Los trastornos neurológicos son los signos y síntomas clínicos más importantes y graves de la hipovolemia hipertónica, ya que a causa de la deshidratación celular puede aparecer irritabilidad, agitación psicomotora, letargia, hiperreflexia osteotendinosa, coma, espasticidad y convulsiones.

El paciente consciente y comunicativo se queja de sed y, además, presentará sequedad de las mucosas, secreciones traqueobronquiales espesas, lengua roja y seca, fiebre y oliguria. Estos pacientes tienen una alta posibilidad de morir, debido a la frecuencia con que desarrollan hemorragia cerebral como consecuencia de la deshidratación cerebral.

El tratamiento será revisado al tratar las hipernatremias, en el capítulo 26, sobre trastornos electrolíticos.

Hipervolemia. El exceso de LEC se desarrolla cuando tanto el sodio como el agua son retenidos en exceso en más o menos la misma proporción. Este exceso de volumen es siempre secundario a un incremento del sodio corporal total, y al existir un exceso de volumen en el LEC, que incluye por definición al intersticio, se producirá edema, el cual puede localizarse en regiones declives o estar generalizado; en el segundo caso, casi siempre está como afección subyacente:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Cirrosis hepática.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal.

La hipervolemia, también llamada intoxicación hídrica o sobrehidratación, casi siempre tiene un carácter iatrogénico en el paciente grave y su aparición depende mucho del estado cardiovascular y renal previo del enfermo.

En terapia intensiva, esta situación puede aparecer por administraciones mal controladas de líquidos en poco tiempo, como a veces es necesario hacer en casos de diuresis forzada por intoxicaciones exógenas, o al administrar líquido desconociendo o subvalorando el grado de insuficiencia cardíaca congestiva o de insuficiencia renal existente. También, en ocasiones, observamos sobrehidratación durante el transoperatorio y el posoperatorio del paciente operado de urgencia por cuadros de sangramiento agudo, en los cuales la reposición de líquidos, dada la emergencia del caso, no siempre se realizó con las debidas precauciones.

En dependencia del nivel de sodio existente, la hipervolemia podrá ser isotónica, hipotónica o hipertónica, y ello hará que se modifiquen algunas pautas terapéuticas, que serán detalladas al tratar los trastornos del sodio.

De manera que en la hipervolemia existirá un exceso de volumen del LEC, traducido por una ganancia de peso y la presencia de edemas, que incluye la quemosis conjuntival en aquellos pacientes con afecciones neurológicas y desregulación de la distribución de líquido en el cerebro. Otras manifestaciones clínicas comprenden la disnea, la taquicardia, la distensión venosa yugular, el reflujo hepatoyugular, la presencia de crepitantes cuando se realiza la auscultación pulmonar y, a veces, el ritmo de galope; el valor de la PVC y de la Pcap estará siempre en el límite superior de lo normal o sobre él, y desde el punto de vista del laboratorio puede advertirse hemodilución (hematócrito disminuido), hiponatremia e hipocloremia.

La terapéutica consistirá en eliminar el exceso de agua por vía renal (diuréticos) o extrarrenal (métodos depuradores), así como tratar el proceso de base brindando al paciente el necesario apoyo miocárdico, respiratorio, neurológico y renal.

DIABETES INSÍPIDA

En las unidades de terapia intensiva polivalentes o especializadas, donde se atiende al paciente politraumatizado y al que se encuentra en el posoperatorio de la gran neurocirugía, no es infrecuente encontrar pacientes con diabetes insípida.

La diabetes insípida puede ser de origen central o neurogénica (absoluta o relativa deficiencia en la secreción neurohipofisaria de HAD) o nefrogénica (insensibilidad de los tubulis colectores renales a los efectos de la HAD).

Ante todo paciente grave con una diuresis de 24 horas, entre 2,5 y 20 L, deben descartarse sus posibles causas, que son:

- Diuresis osmótica por uso de diuréticos, altas concentraciones de urea (administración de altas dosis de proteínas o aminoácidos por vía enteral o parenteral), hiperglicemia y agentes de contraste.
- Fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda.
- Diuresis posobstructiva.
- Diuresis fisiológica por exceso en la administración de líquidos.
- Polidipsia primaria o sicógena: por destrucción estructural o alteración funcional de los receptores de la sed (osmorreceptores).
- Diabetes insípida (neurógena o nefrógena).

Las primeras cuatro causas se hacen fácilmente evidentes mediante un análisis clínico detallado del paciente; la polidipsia primaria es bastante infrecuente en el ámbito de los cuidados intensivos y se caracteriza por una poliuria hipotónica y polidipsia con hiposmolalidad plasmática.

De manera que ante una poliuria significativa en el paciente grave, una vez descartadas las primeras cinco causas comentadas, mediante el análisis clínico se debe:

- Medir el volumen urinario en 24 horas.
- Estimar la osmolalidad urinaria.
- Calcular la osmolalidad plasmática.
- Determinar la densidad urinaria.
- Medir el Na plasmático y urinario.

El diagnóstico de diabetes insípida se basará en los criterios siguientes:

- Volumen urinario entre 30 y 280 mL/kg de peso.
- Osmolalidad urinaria menor que 300 mosm/kg de agua.
- Relación osmolalidad plasmática/osmolalidad urinaria por encima de 1 mosm/kg de agua.
- Densidad urinaria menor que 1,010.

Una vez planteado el diagnóstico de diabetes insípida, los próximos pasos deben ir dirigidos a diferenciar si se trata de:

- Diabetes insípida neurógena:
 - Aguda.
 - Crónica.
- Diabetes insípida nefrógena:
 - Analizar el mecanismo patogénico de producción del desorden.
 - Planificar el esquema terapéutico del trastorno.

La diabetes insípida neurógena resulta del daño del sistema hipotalámico-neurohipofisario, con pérdida de más del 75 % de las neuronas secretoras de HAD, lo cual resultará en disminución de la capacidad renal de concentrar la orina, poliuria y tendencia a la hipovolemia. Lo frecuente es que la pérdida de neuronas secretoras de HAD, no sea completa o total, de forma que el riñón mantendrá una capacidad limitada de concentrar su orina y de conservar agua libre, ante los estímulos osmóticos o no osmóticos presentes en el paciente grave, y de ello resultará la variabilidad en la medición del volumen urinario y la osmolalidad en plasma y orina; en estos casos se considerará la diabetes insípida neurógena como incompleta.

Cuando el mecanismo de la sed se mantiene intacto en la diabetes insípida, al ocurrir un incremento de la osmolalidad plasmática por encima del umbral de la sed, la ingestión de agua reemplazará las pérdidas urinarias y prevendrá la hipovolemia o deshidratación hipertónica; pero en la mayoría de los pacientes de terapia intensiva, la inconciencia, la intubación endotraqueal y los déficit neurológicos impiden el acceso al agua de forma fisiológica.

La diabetes insípida se ve en todas las edades, sin diferencias con el sexo y la raza; el comienzo es, por regla, súbito, y en el paciente grave el primer signo de alarma fácilmente detectable es un aumento desproporcional del volumen de orina en 24 horas.

Las principales causas de diabetes insípida neurógena del paciente grave aparecen en el cuadro 4.2.

Cuadro 4.2. Causas principales de diabetes insípida neurógena

- Traumatismo craneoencefálico
 - Posoperatorio de neurocirugía
 - Neoplasias del SNC:
 - Primarias:
 - Meningioma
 - Glioma
 - Craneofaringioma
 - Gangliocitoma
 - Hamartoma
 - Macroadenoma pituitario
 - Chonistoma
 - Secundarias:
 - Linfoma
 - Leucemia
 - Pulmón
 - Mama
 - Colon
 - Nasofaringe
 - Encefalopatía hepática
 - Idiopáticas
 - Enfermedades granulomatosas:
 - Sarcoidosis
 - Histiocitosis X
 - Xantoma diseminado
 - Von Wagner
 - Infecciones:
 - Tuberculosis
 - Blastomycosis
 - Criptococosis
 - Sífilis
 - Meningoencefalitis
 - Afecciones vasculares:
 - Accidente vascular encefálico hemorrágico
 - Trombosis cerebral
 - Crisis sicklémica
 - *Bypass* aortocoronario
 - Apoplejía pituitaria
 - Heredofamiliar:
 - Afecciones genéticas dominantes autosómicas
 - Síndrome diabetes insípida, diabetes mellitus, *optic atrophy deafness*
-

Las causas principales de diabetes insípida en terapia intensiva son el traumatismo craneal, el posoperatorio de la gran neurocirugía, la encefalopatía hipóxica y las causas idiopáticas. El 50 % de los casos de diabetes insípida son transitorios y duran de tres a cinco días o, a veces, algunas semanas; otros pacientes la pueden tener de forma permanente y otros presentan una clásica respuesta trifásica, sobre todo en pacientes con severo traumatismo craneal o resección extensa de tumores supraselares. La fase inicial de esta última se caracteriza por un abrupto cese de la secreción de HAD, que comienza de 12 a 24 horas después de la lesión y dura entre cuatro y ocho días, cuando predomina una intensa poliuria; esta es seguida por una fase antidiurética, de cinco a seis días de duración, caracterizada por la recuperación de la capacidad de concentrar la orina, hipoosmolalidad plasmática con hiponatremia, que se ha tratado de explicar como una excesiva liberación de HAD presintetizada, de tejido neurohipofisario en degeneración; una vez que se termina la liberación de HAD almacenada, la diabetes insípida se manifiesta.

La diabetes insípida nefrógena es un trastorno pocas veces diagnosticado en el ámbito de los cuidados intensivos; se caracteriza por la insensibilidad del tubuli colector renal al efecto fisiológico de HAD, de manera que a diferencia de la diabetes insípida neurógena, aquí el eje hipotálamo-hipofisario funciona correctamente y el nivel de HAD en sangre es normal o discretamente alto.

La poliuria de la diabetes insípida nefrógena no es tan importante (usualmente de 3 a 4 L/día), y en su forma adquirida ocurren cambios funcionales y reversibles en las células tubulares que provocan sus alteraciones en la capacidad de concentrar la orina. Se ha demostrado que el *lithium* inhibe la producción de adenín monofosfato (AMP) cíclica en la célula tubular renal y ello inhibe a la proteína G regulatoria, que se une al receptor V_2 -HAD, lo que dificulta la concentración de la orina. Las causas principales de diabetes insípida nefrógena aparecen en el cuadro 4.3.

Generalmente, el análisis clínico patogénico y las mediciones que se hacen en el paciente grave permiten realizar el diagnóstico diferencial de las poliurias, incluyendo aquellas causadas por bajo nivel de proteínas (hipoproteinurias) que provocan pérdidas del gradiente de concentración de la medula renal; sin embargo, hay un grupo de pacientes con diuresis de 24 horas, entre 3 y 6 L, en quienes la precisión diagnóstica entre diabetes insípida nefrógena requiere otras mediciones tales como:

- Medición simultánea de la concentración plasmática de HAD, y osmolalidad urinaria y plasmática. En la diabetes insípida neurógena habrá bajos niveles de HAD, con hiperosmolalidad plasmática e hipoosmolalidad urinaria. En el caso de la diabetes insípida nefrógena, los niveles de HAD estarán normales o discretamente elevados, con hiperosmolalidad plasmática e hipoosmolalidad urinaria.
- Realización del *test* de privación de agua en el paciente grave. Para realizarlo deben tomarse las medidas siguientes:
 - Suprimir 12 horas antes todas las drogas que influyen en la secreción o acción de la HAD.

Cuadro 4.3. Causas principales de diabetes insípida nefrógena

-
- Congénitas
 - Adquiridas:
 - Inducidas por drogas:
 - Litium*
 - Gentamicina
 - Furosemida
 - Colchicina
 - Anfotericin B
 - Metoxifluorane
 - Dimecocyclusina
 - Alcaloides de la Vinca
 - Glyburide
 - Enfermedad tubulointersticial
 - Nefropatía por analgésicos
 - Desórdenes electrolíticos:
 - Hipocalcemia
 - Hipercalcemia
 - Enfermedades renales:
 - Riñón poliquístico
 - Uropatía obstructiva
 - Pielonefritis crónica
 - Amiloidosis
 - Sarcoidosis
 - Nefropatía de cadena ligera
 - Enfermedad esponjosa medulorrenal
 - Nefropatía del sicklémico
-

- El paciente no debe tener signos evidentes de hipovolemia y durante el *test* deben vigilarse los signos y síntomas de deshidratación hipertónica.
- Antes de comenzar el *test* deben hacerse las siguientes mediciones:

Peso del paciente.
 Osmolalidad urinaria.
 Osmolalidad plasmática.
 Na sérico.
 Volumen urinario por hora, como promedio en las últimas 24 horas.

Para la realización del *test* se recomienda:

- Suprimir los aportes de agua por vía enteral y parenteral durante 6 horas.
- Medir horariamente la osmolalidad urinaria y plasmática, la diuresis horaria y, si es posible, el peso para evitar la deshidratación hipertónica.
- Inyectar 5 U de vasopresina por vía subcutánea.
- Medir la osmolalidad urinaria 30 min y 1 hora después de administrar la vasopresina.

La interpretación de los resultados del *test* serán:

- Normal: se mantiene normal la osmolalidad del plasma y las concentraciones de Na plasmático, disminuye el volumen urinario y aumenta la osmolalidad urinaria.
- Diabetes insípida neurógena: después de 3 a 5 horas de no recibir agua, el paciente continuará con poliuria hipotónica y reunirá los criterios de deshidratación hipertónica:

- Disminución del 5 % del peso previo.
- La osmolalidad urinaria disminuye por debajo de 30 mosm/kg.
- La osmolalidad sérica aumenta por encima de 295 mosm/kg.

Al administrar la vasopresina, la osmolalidad urinaria aumentará más del 50 % del valor previo medido.

- Diabetes insípida nefrógena: se comporta, inicialmente, igual que en la diabetes insípida neurógena, pero al administrarle la vasopresina, la osmolalidad urinaria se incrementa solamente por debajo del 9 % del valor previo medido.

El tratamiento de la diabetes insípida neurógena tiene dos componentes esenciales:

- Evitar la hipovolemia y la deshidratación hipertónica y sus consecuencias, para lo cual debe administrarse

agua libre en soluciones isotónicas o hipotónicas, cuyos cálculos y características serán vistos al tratar las hipernatremias.

- Uso de medicamentos que sustituyan o estimulen la HAD.

Como la diabetes insípida neurógena muchas veces tiene un carácter transitorio, cuando la poliuria es menor de 6 L, el tratamiento puede ensayarse solamente corrigiendo el desbalance hídrico, con lo cual se evitará la hipovolemia y la deshidratación hipertónica y, en un gran número de casos, solo con esta medida puede resolverse el problema entre 3 y 5 días; de no ser así, nos veremos obligados a utilizar la terapéutica de reemplazo o estimulación de HAD, lo cual, además, se recomienda siempre que la poliuria de 24 horas esté por encima de 6 L, con el objetivo de :

- Disminuir la poliuria.
- Corregir situaciones asociadas (lavado del gradiente de concentración médula-renal e hipocaliemia).
- Disminuir los requerimientos de líquido.

Medicamentos más utilizados en el tratamiento de la diabetes insípida. Los medicamentos más utilizados son:

Vasopresina acuosa. Llamada Pitresin; viene en ampulas de 2 U y es utilizada en situaciones agudas; la dosis de comienzo es de 2 a 5 U, subcutánea o intramuscular, cada 4 a 6 horas. Tiene un comienzo de acción pico de 1 a 2 horas y la duración de su acción es entre 4 y 8 horas, con vida media de 20 min. La terapia de sustitución hormonal debe ser guiada por el monitoraje de:

- Aporte de líquidos.
- Volumen de diuresis.
- Osmolalidad urinaria.
- Osmolalidad plasmática.
- Peso corporal.
- Na plasmático.
- Densidad urinaria.

Por lo general se recomienda que antes de poner una segunda dosis, se exija la medición de orina hipotónica para demostrar la persistencia de la diabetes insípida. Esta droga es útil para diabetes insípida que se preve sea de corta duración o que pueda tener una fase de anti diuresis. Por su actividad sobre los receptores V₁ del músculo liso vascular tiene una potente acción vasoconstrictora.

Puede usarse por vía i.v. en infusión, en casos de inestabilidad hemodinámica, administrar 2,5 U/horas y ajustar el goteo hasta lograr una diuresis de 100 mL/horas.

Vasopresina oleosa. Viene en ampulas de 5 U. Tiene un efecto prolongado (de 24 a 72 horas) y se usa para diabetes insípida neurógena total, para casos en que se prevea larga duración de la diabetes insípida. La dosis de 5 U i. m. profunda, de dos a tres veces a la semana, en la práctica tiene poco uso en los pacientes con afecciones agudas, tratados en terapia intensiva.

Desmopresina. Está especialmente indicada en la diabetes insípida neurógena crónica; es un análogo sintético de la HAD, pero a causa de un cambio del isómero L al D, en la posición ocho del aminoácido arginina, prácticamente no tiene efecto presor; se evitan así los efectos indeseados de la vasopresina acuosa y oleosa y hoy día es un medicamento muy usado, pero con algunos inconvenientes en la diabetes insípida neurógena aguda, a causa del peligro de hipervolemia e hiponatremia, debido a su prolongado efecto, de 12 a 18 horas, el cual está motivado por el retiro de un grupo amino del primer aminoácido de la HAD.

La d-desamino arginina vasopresina (d-DAVP) o desmopresina se presenta en forma de ampulas, gotas o spray nasal; las ampulas contienen 0,4 µg/mL, las gotas tienen 0,1 mg/mL, de manera que cada gota contendrá 5 µg y cada dispersión de *spray* tendrá 5 µg. La terapia se inicia con 5 a 10 µg (de 1 a 2 gotas) intranasal y puede irse aumentando según sea necesario con 5 µg diarios en los primeros tres días; se debe medir la osmolalidad urinaria antes de usar la próxima dosis en el paciente hospitalizado y no administrarla si está por encima de 300 mosm/kg con volumen urinario en las últimas 24 horas por debajo de 3 L. Los pacientes pueden llegar a requerir entre 20 y 30 µg/día, divididos en dos dosis. También se presenta formulada en una preparación para uso i.v. o s.c., con 4 µg/mL, y la dosis recomendada es una décima parte de la dosis nasal, es decir de 0,5 a 1 µg dos veces al día; es muy raro que un adulto requiera más de 6 µg/día.

Lisina vasopresina (Lypressin, Diapid). Es también una solución intranasal con una vida media de 4 a 6 horas y se usa entre uno y dos *spray*, de cuatro a cinco veces al día.

Otros medicamentos que se han utilizado con la finalidad de estimular la producción de HAD en la diabetes insípida neurógena son:

Clorpropamida. En dosis de 100 a 500 mg/día potencia la acción de la HAD y estimula su liberación de la neurohipófisis; su máximo efecto antidiurético se observa de tres a cinco días después de haber logrado una concentración estable del medicamento. Su efecto

colateral más común es la hipoglicemia, sobre todo cuando la diabetes insípida está asociada con deficiencias pituitarias de la hormona del crecimiento y de ACTH.

Clofibrato. En dosis de 500 mg, cuatro veces al día, aumenta la liberación de HAD de la neurohipófisis y puede estar indicada en pacientes con diabetes insípida neurógena ligera o moderada, sobre todo si está asociada con hipercolesterolemia.

Carbamazepina. En dosis de 200 a 600 mg diarios, también aumenta la liberación de HAD en la neurohipófisis y estará especialmente indicada en diabetes insípida neurógena acompañada de convulsiones.

En los casos de diabetes insípida nefrótica, el tratamiento consistirá en disminuir el volumen de líquido aportado al segmento diluidor de la nefrona, y para ello se ha recomendado:

- Eliminar factores causales.
- Dietas bajas de sal.
- Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, 50 mg/diarios).
- Altas dosis de desmopresina (d-DAVP).
- Indometacina, de 25 a 50 mg, de dos a tres veces al día.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

A diferencia de la diabetes insípida, en este síndrome estarán inapropiadamente elevadas las concentraciones plasmáticas de HAD, motivado por alguna de las causas que aparecen a continuación:

– Aumento de la producción hipotalámica de HAD:

- Desórdenes del SNC:

- Traumatismo craneoencefálico.
- Accidentes vasculares cerebrales.
- Tumores cerebrales.
- Encefalitis.
- Síndrome de Guillain-Barré.

- Desórdenes pulmonares:

- Neumonía.
- Tuberculosis.
- Ventilación mecánica.

- Afecciones endocrinas:

- Hipotiroidismo.
- Enfermedad de Addison.

- Estados posoperatorios.

– Producción ectópica (no hipotalámica) de HAD:

- Cáncer de pulmón.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer duodenal.
- Cáncer prostático.
- Cáncer vesical.
- Timoma.
- Mesotelioma.
- Sarcoma de Edwing.

– Administración exógena de HAD:

- Vasopresina.
- Oxitocina dada con agua libre de sodio.

– Potenciación farmacológica de la liberación de HAD:

- Hipoglicemiantes orales (clorpropamida, tolbutamida).
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina).
- Morfínicos.
- Barbitúricos.
- Citostáticos (vincristina, ciclofosfamida).
- Anticonvulsivantes (carbamazepina).
- Antilipémicos (clofibrato).
- Inhibidores de la prostaglandina (ASA e indometacina).
- Isuprel.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es un trastorno hidromineral que se ve con relativa frecuencia en el paciente de terapia intensiva; cuando existen algunas de las causas señaladas, sus síntomas no van a depender de la hiponatremia como tal, sino de la hipoosmolalidad que esta provoca y se caracterizan por calambres, debilidad y fatiga. Entre las manifestaciones del SNC, las principales y más frecuentes son: confusión mental, desorientación, convulsiones y coma; estos últimos aparecen cuando la hiponatremia se desarrolla rápidamente. El diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se basará en los hallazgos siguientes:

- Hiponatremia hipoosmótica.
- Osmolalidad urinaria mayor que 200 mosm/kg de agua sobre la plasmática (usualmente mayor que 500 mmol/L).
- Na urinario mayor que 20 mmol/L.
- Euvolemia o discreta hipervolemia clínica.
- Función renal, suprarrenal y tiroides normales.

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES SOLUCIONES PARENTERALES

DEXTROSA AL 5 %

Se presenta en frascos o bolsas de 500 y 1 000 mL; no provoca irritación venosa ni flebitis; la adición de un preservativo ácido (ácido hidroximetil furfural y otros) podrá evitar que el azúcar se caramelize. Proporciona al producto un pH de alrededor de 4, por lo que no deben diluirse en esta solución productos que se inactiven en medio ácido. Es ligeramente hipoosmolar (275 mosm/kg), pues cada gramo de glucosa provee 5,5 mosm/kg. No necesita almacenamiento especial, ni tiene fecha de vencimiento.

Su uso aislado es cada vez menos frecuente, e inútil para tratar hipovolemia, sobre todo si esta es hipotónica, pero puede ser útil al asociarle determinadas cantidades de electrolitos, con la finalidad de reponer deficiencias o evitar estas, pues, además, aporta 200 cal/L. Está especialmente indicada en los estados hipertónicos e hiperosmolares, no hiperglicémicos extremos (menor que 500 mg/% de glucosa), disuelta a la mitad en agua destilada (solución hipotónica de dextrosa al 2,5 % = 137,5 mosm/kg).

DEXTROSA AL 10 %

Es una solución de glucosa y agua destilada, con un pH de 4,2 y una osmolalidad de 550 mosm/L, a pesar de lo cual puede pasarse con seguridad por venas periféricas.

Aporta el doble de calorías/litro que la dextrosa al 5 % (400 cal/L) y puede ser de utilidad en el tratamiento de hipovolemias hipotónicas discretas, cuando se le añaden los electrolitos necesarios. En la práctica es poco útil para la reposición de volumen.

CLORURO DE SODIO ISOTÓNICO AL 0,9 %

Es una solución, mal llamada por algunos, fisiológica, pues sus concentraciones de Na y Cl son superiores a las del plasma humano y, además, no contiene otros aniones y cationes presentes en el plasma.

La solución contiene 154 mEq de Na (3,54 g) y 154 mEq de Cl (5,46 g); su pH es de 6,3 y su osmolalidad de 295 mosm/L; viene en frascos o bolsas de 500 y 1 000 mL.

Se utiliza ampliamente en el ámbito de cuidados intensivos para reponer agua y electrolitos; es de particular utilidad en los estados hiperglicémicos de la cetoacidosis diabética y en otros estados hiperosmolares (se usa diluida en agua destilada para disminuir su osmolalidad). En la hipovolemia isotónica o isoosmolar, al infundir ClNa al 0,9 %, no existirán diferencias osmolares entre el líquido infundido y el plasma y, por tanto, no se establecerá ningún gradiente osmótico entre el LIC y el LEC; sin embargo, la presión oncótica del LEC variará y el líquido isotónico será distribuido a través de la membrana semipermeable que separa el espacio intersticial del espacio intravascular; de manera que aproximadamente 1/3 del volumen infundido quedará en el espacio intravascular y los 2/3 restantes irán al espacio intersticial.

La ausencia de aporte calórico y el alto contenido de Cl y Na de esta solución hacen necesario tomar medidas de control y mediciones periódicas del Cl y Na plasmático y urinario, cuando se usan grandes volúmenes, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y miocárdica.

SOLUCIÓN GLUCOFISIOLÓGICA

Es una mezcla de dextrosa al 5 % y solución salina al 0,9 %; resulta, por tanto, ligeramente hipertónica con respecto al plasma (560 mosm/kg), tiene un pH de 5,2 y su composición es:

- Sodio: 154 mEq/L.
- Cloro: 154 mEq/L.
- Dextrosa 5 %: 200 g/L.

Dada su ligera hipertonidad y el aporte calórico y electrolítico que proporciona, puede ser útil en el tratamiento de la hipovolemia hipotónica y en la fase de reajuste metabólico e hidroelectrolítico de la cetoacidosis diabética.

SOLUCIÓN DE DEXTRO-RINGER

Se presenta en frascos o bolsas de 500 y 1 000 mL y su composición es:

- Dextrosa al 5 %: 200 g/L.
- Sodio: 147 mEq/L
- Cloro: 156 mEq/L.
- Potasio: 4 mEq/L.
- Calcio: 4,5 mEq/L.

Es una solución ácida (pH ≈ 4) e hiperosmolar (± 575 mosm/L). Se usa preferentemente para reponer pérdidas de líquidos y electrolitos en el transoperatorio; dado su alto contenido de cloro es muy útil en los pacientes con hipovolemia hipotónica acompañada de alcalosis metabólica clorurorrespondedora.

Rara vez, sus bajas concentraciones de K y Ca son causa de problemas; no obstante, su uso en pacientes con insuficiencia renal e hiperpotasemia debe ser bien controlado.

Existen preparados que contienen 3,24 mEq/L de magnesio y ello amplía el contenido de cloro a 158,8 mEq/L; otras soluciones están desprovistas de dextrosa y se conocen como solución Ringer; cuando a estas se le añade lactato, se conoce como Ringer-lactato, sin variar apreciablemente sus concentraciones electrolíticas. Como múltiples laboratorios fabrican estas soluciones es recomendable revisar siempre su composición electrolítica.

SOLUCIÓN HARTMAN

Se presenta en frascos o bolsas con 500 o 1 000 mL. Puede o no tener dextrosa al 2,5; 5 o 10 %. Estas soluciones siempre tienen lactato en su interior y, por esa razón, es muy recomendable cuando existen hipovolemias hipotónicas con una discreta acidosis metabólica. Su composición es:

- Sodio: 130 mEq/L.
- Potasio: 4 mEq/L.
- Calcio: 2,72 mEq/L.
- Cloro: 109 mEq/L.
- Lactato: 28 mEq/L.

Algunos fabricantes le añaden 4,20 mEq/L de magnesio y ello aumenta el contenido de cloro a 115,82 mEq/L.

También se le ha denominado solución de Ringer-lactato, ya que la práctica ha conceptualizado a la solución Ringer como una solución puramente electrolítica y al añadirle un alcalizante adquiere el nombre de solución Hartman o Ringer-lactato. Siempre es aconsejable revisar el contenido electrolítico de estas soluciones por diferentes fabricantes.

SOLUCIONES HIPERTÓNICAS

Desde hace varios años se han venido utilizando soluciones hipertónicas de cloruro de sodio al 3 % (1 026 mosm/kg), al 5 % (1 710 mosm/kg)

y al 7,5 % (2 565 mosm/kg) en pacientes con *shock* hemorrágico, grandes traumatismos craneo-encefálicos con aumento de la presión intracraneal y edema cerebral, quemados etc. Estas soluciones se presentan en frascos de 250 a 500 y 1 000 mL, y aunque su utilidad aún es cuestionada, cada día tienden a utilizarse más en los cuidados intensivos.

Entre sus principales ventajas se señalan:

- Capacidad de restituir el volumen intracelular, cuando no hay tiempo o existen contraindicaciones o peligro de efectos adversos, con el uso de grandes volúmenes de soluciones más diluidas.
- Pueden aumentar la contractilidad miocárdica, dilatar los esfínteres precapilares y provocar vasoconstricción en casos de hipovolemia grave, así como disminución del edema del endotelio.
- Con menos volumen se logra mejoría de la tensión arterial media, el *out-put* cardíaco y la diuresis en relación con el Ringer-lactato, y este es más persistente.
- Tienden a disminuir la presión intracraneana (PIC) y el edema cerebral de manera más importante que cuando se usa ClNa al 0,9 % o coloides.

El volumen de la administración de estas soluciones hipertónicas, debe ser estrechamente vigilado, para evitar que el Na suba por encima de 160 mEq/L o la osmolalidad ascienda por encima de 340 mosm/L.

DEXTRAN 70

También recibe el nombre de macrodex o poliglukin; puede presentarse unido a la dextrosa al 5% o a la solución salina al 0,9 %; son polisacáridos monocuaternarios, polímeros de la glucosa, producidos por fermentación bacteriana (*leuconostoc mesenteroides*); habitualmente se presentan en concentraciones al 6 %. Tiene un pH de 5 y sus moléculas son hipertónicas, las que ejercen una presión colidosmótica de 45 mm de Hg, además, este coloide tiene un peso molecular de $\pm 70\ 000$ daltons.

El dextran 70, en su forma glucosada, contiene 30 g de dextran y 25 g de dextrosa de cada frasco de 500 mL y, de igual forma, el dextran salino tiene también 30 g de dextran en 500 mL. Se conoce que cada gramo de dextran 70 retiene entre 20 y 25 mL de agua (entre 600 y 750 mL de agua por cada 1 000 mL).

El dextran 70 causa una expansión volémica más débil que la del dextran 40 al 10 %, pero esta es más

prolongada a las 12 horas de administrado, y se habrá eliminado por la orina entre el 30 y el 40% del dextran 70 administrado.

Este producto tiene una serie de reacciones adversas que han limitado considerablemente su uso, a pesar de sus magníficas condiciones como expansor plasmático; entre ellas podemos señalar:

- Aumento del tiempo de sangrado después de administrarse más de 1 a 6 g de dextran por kilogramo de peso, a causa de:
 - Disminución de la adherencia plaquetaria por disminución del factor VIII como cofactor de la actividad agregante de la ristocetina asimilada al factor Willebrand.
 - Disminución del factor 3 plaquetario.
 - Disminución de la viscosidad.
 - Hemodilución.
 - Alteración en la estructura del coágulo de fibrina que hace a este más susceptible a la lisis exógena.
- Reacciones alérgicas por la aparición de anticuerpos antidextranos, dos veces más frecuente con dextran 70 que con dextran 40.
- Signos de sufrimiento fetal agudo por hipertonía uterina.
- Insuficiencia renal aguda por cúmulo de altas concentraciones de moléculas de dextran en los tubulillos renales.
- Diuresis osmótica, más pronunciada con dextran 40 que con 70, a causa de la mayor prevalencia de moléculas de bajo peso molecular en el dextran 40.
- Interferencias en la aglutinación, lo cual puede falsear la determinación de los grupos sanguíneos.
- Falsas elevaciones de la bilirrubina sérica.
- Disfunción del sistema reticuloendotelial inducido por el dextran, de carácter temporal, pero que altera o acentúa las anormalidades de la función inmune.

En la práctica, por todas estas razones, ya en nuestro medio no usamos el dextran 70.

DEXTRAN 40

También ha recibido el nombre de rheomacrodex o rheopoliglukin; al igual que el dextran 70 se presenta con dextrosa al 5 % o solución salina al 0,9 %; viene en frascos de 500 mL, concentrado al 10 % o al 3,5 %, de manera que cada frasco contiene 50 y 17,5 g de dextran 40, respectivamente, y proporciona 190 mm de Hg de presión colidosmótica al plasma.

Lógicamente, es un expansor plasmático, pero a causa de su más bajo peso molecular ($\pm 49\,000$ daltons), la expansión plasmática que produce es de más corta duración debido a su mayor eliminación renal (70 % en 24 horas); 1 g de dextran 40 retiene 30 mL de H_2O .

La eliminación de los dextrans se realiza por tres vías:

- Eliminación renal, constituye la vía más importante y rápida.
- Una fracción pequeña del dextran administrado pasa al intersticio y de ahí regresa a la circulación sanguínea a través del drenaje linfático, o es metabolizado al nivel de determinados órganos.
- Otra pequeña fracción es eliminada a través del tubo digestivo.

Después de administrar por vía i.v. una cantidad determinada de dextran 40, la mitad es eliminada en 2 horas y el 80 % en 6 horas.

En casos de normovolemia, la perfusión de 500 mL de dextran 40, aumenta el volumen plasmático en 400 a 500 mL, pero esta expansión volémica dura poco y a la hora solo quedan 200 mL en el compartimiento vascular. En el paciente hipovolémico, la expansión volémica no es solo inicialmente más grande, sino más prolongada y a las 4 horas quedará en el compartimiento vascular un volumen igual al perfundido.

Los dextrans aumentan la viscosidad plasmática, pero al mismo tiempo disminuyen la viscosidad de la sangre total, función que realiza especialmente el dextran 40; además, todos aumentan el tiempo de agregación eritrocitaria.

Las reacciones alérgicas de los dextrans pueden ser prevenidas por inhibición hipertónica, mediante la inyección (entre 15 y 20 min antes de la administración del dextrano) de 20 mL de dextran-1 (peso molecular: 1 000 dalton), también llamado promit.

El tiempo de permanencia de las moléculas de dextran en el árbol vascular, dependerá del peso molecular de estas moléculas; cuando ellas pesan menos de 15 000 daltons, son rápidamente filtradas por el riñón y no reabsorbidas y, por tanto, son eliminadas con rapidez por la orina; alrededor del 50 % de las partículas con peso molecular menor de 36 000 daltons, son eliminadas después de 1 hora de administrado el dextran y así mientras más elevado es el peso molecular de ellas más prolongada será su eliminación.

El efecto antitrombótico del dextran ha sido utilizado, en adición a sus propiedades como expansor plasmático,

sin embargo su utilidad en la prevención de la enfermedad tromboembólica parece controversial; todo ello, unido a las reacciones adversas ya comentadas con el dextran 70, que aunque algunas de ellas son vistas con menor frecuencia con el dextran 40, han hecho que el uso de este coloide sintético vaya decreciendo en la medida que se incorporan otros expansores, igualmente eficaces y con menor efecto secundario.

GELATINAS

Son expansores plasmáticos obtenidos por degradación del colágeno de origen anormal; existen dos grandes grupos:

- Las gelatinas fluidas modificadas, donde la adición del ácido succínico aumenta la carga negativa de las moléculas, modifica la forma y el tamaño de los polipéptidos y mejora su retención intravascular.
- Las gelatinas con puentes de urea, que reciben la adición de disocianato, lo cual causa la formación de polímeros.

A principios del siglo XX se empezaron a utilizar las gelatinas como expansores plasmáticos, sin embargo no fue hasta la década del 50 en que su uso comenzó a extenderse. Hoy en día es el expansor plasmático más utilizado en algunos países, sobre todo en Europa, pero no ha sido así en América ni en Cuba. En nuestro país nunca han formado parte de la farmacopea oficial, fundamentalmente por razones económicas.

Su peso molecular es de 35 000 daltons, siempre se diluye en soluciones electrolíticas, tiene una viscosidad relativa similar a la del plasma y su concentración promedio en las diferentes presentaciones comerciales (Haemaccel, Plasmagel, Plasmion, Gelofusina, etc.) varía entre 25 y 40 g/L; la composición de las soluciones es variable, pero próximas al Ringer-lactato.

Su farmacocinética no es bien conocida, pero son eliminadas esencialmente por filtración glomerular del 2 al 3 % de la cantidad inyectada para el compartimiento intersticial, desde donde pueden regresar a la circulación sistémica a través de los linfáticos, aunque una pequeña parte puede ser degradada por las proteínas en pequeños péptidos y aminoácidos.

El poder de expansión de los diferentes preparados de gelatinas es muy similar, y en un paciente hipovolémico, la administración de 500 mL provoca una expansión volémica similar al volumen perfundido, pero 4 horas más tarde habrá disminuido a unos 300 mL; en

definitiva parece ser que el poder expansor de las gelatinas depende del mayor o menor porcentaje que pase al compartimiento intersticial.

Entre las ventajas que se señalan a las gelatinas en relación con otros expansores plasmáticos están:

- No tienen efectos secundarios renales.
- No alteran la hemostasia.
- No tienen límites en el volumen administrado.

Las principales desventajas son:

- La incidencia de reacciones alérgicas es mayor que con las dextranas o hidroxietilalmidones.
- Sus efectos hemoreológicos son, a veces, desfavorables por disminución del tiempo de agregación eritrocitaria, aumento del umbral de disociación eritrocitaria y aumento de la viscosidad.

HIDROXIETILALMIDONES

El *starch* o almidón es un polisacárido derivado de las plantas (variedades de maíz o de sorgo), funcional y estructuralmente similar al glucógeno; está compuesto por una asociación variable de dos tipos de polímeros de la glucosa:

- La amilasa, una molécula lineal, inestable en solución.
- La amilopeptina, una molécula altamente ramificada, que recuerda en su estructura al glucógeno, es bien tolerada al infundirla al plasma, pero muy rápidamente hidrolizada por la α -amilasa plasmática (vida media de amilopeptina, 20 min).

De manera que por las características mencionadas de la molécula de *starch* o almidón, en su forma natural, no tenía utilidad para su uso clínico y se buscó una alternativa que permitiera estabilizar la solución, retrasar su hidrólisis enzimática, aumentar su hidrofilia y desplegar la molécula, para lo cual se aprovechó la característica de las moléculas de glucosa de reaccionar con una serie de radicales que se fijaban a ella y se escogieron los radicales hidroxietil para modificar la molécula de *starch* o almidón; surgieron así los hidroxietilstarch o hidroxietilalmidones, mucho más resistentes a la acción de la amilasa.

Hoy en día se conocen fundamentalmente dos tipos de soluciones de hidroxietilalmidones (hetastarch y pentastarch) con diferentes pesos moleculares y grados de hidroxietilación.

El hetastarch está disponible en una solución al 6 %, en solución salina fisiológica, y contiene 60 g/L del coloide, 154 mEq/L de Cl y Na; tiene una osmolaridad de 310 mosm/L, un pH de 5,5, una presión coloidosmótica de 30 mm de Hg y un peso molecular promedio de 69 000 daltons; el grado de hidroxietilación es de 0,7.

El pentastarch es una modificación de la formulación del hetastarch, está disponible en una solución al 10 % y contiene 100 g/L de coloide, 154 mEq/L de Cl y Na, un pH de 5,6, una presión coloidosmótica de 40 mmHg y un peso molecular de 80 000 daltons. El grado de hidroxietilación es de 0,45.

Las moléculas más pequeñas de estos hidroxietilalmidones son excretadas, sin cambiar la orina, mientras las moléculas de mayor peso molecular difunden lentamente hacia el intersticio, donde sufren una lenta degradación enzimática.

El pentastarch es un expansor plasmático más potente que el hetastarch, a causa de la mayor presión oncótica, y su capacidad expansiva puede variar desde el 71 % al 230 % del volumen infundido; la vida media de eliminación de las moléculas de estos compuestos varía en relación con su peso molecular; es de siete horas para las moléculas promedio y de cinco días para las moléculas mayores en el caso del hetastarch, y de tres horas y dos días, respectivamente, en el caso de pentastarch.

La farmacocinética de los hidroxialmidones depende, en esencia, de su tasa de hidroxietilación y no de su peso molecular; y se conoce que la dispersión de este se modifica, por un lado, mediante la eliminación rápida de las pequeñas moléculas y, por otro, mediante la hidrólisis de sus grandes moléculas; esta hidrólisis parcial tiende a aumentar o estabilizar en el tiempo la expansión volémica plasmática, la cual es predominante en las primeras 2 a 4 horas.

Las reacciones alérgicas o los hidroxietilalmidones son raros y menos frecuentes que con las dextranas o albúminas o las gelatinas; entre sus efectos adversos se han descrito algunas anormalidades de la hemostasia, se puede encontrar transitoria disminución de las plaquetas, disminución del fibrinógeno y prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina, pero estos efectos están muy relacionados con la dosis y cuando se usan por debajo de 20 mL/kg es despreciable su posible aparición.

Existe un vínculo metabólico entre las moléculas de amilopeptina de los hidroxialmidones y la amilasa plasmática, y se ha encontrado que el uso de estos pro-

ductos eleva hasta el doble las cifras de amilasa en sangre, de manera que ella puede dificultar el valor de este complementario en el diagnóstico de las pancreatitis aguda; sin embargo, no está claro si la hiperamilasemia resulta de la aparición de una pancreatitis subclínica, si el producto estimula directamente la secreción de amilasa pancreática o si provoca una agregación de la amilasa. A diferencia de los dextranes, los hidroxietilalmidones no alteran la determinación de los grupos sanguíneos después de su uso, pero tampoco se les ha reconocido los efectos antitrombóticos y favorecedores de flujo sanguíneo microcirculatorio de las dextranas.

ALBÚMINA HUMANA

Es uno de los mejores expansores plasmáticos existentes, pero su alto costo y algunas limitantes tecnológicas en su pureza, durante la fabricación, han limitado su uso. Se presenta en dos formas básicas:

- Albúmina no concentrada al 4 o 5 % en frascos de 100, 250 y 500 mL; contiene de 40 a 50 g de proteínas por litro de solución, de las cuales alrededor del 95 % es albúmina y tiene un alto contenido de sodio (15,3 mmol/L).
- Albúmina concentrada del 20 al 25 %, en frascos 10, 15, 20, 50 y 100 mL; contiene entre 200 y 250 g de proteínas por litro de solución, de las cuales alrededor del 95 % es albúmina y tienen un bajo contenido de sodio por gramo de proteína (1,3 mmol de sodio por gramo de proteína).

La albúmina es la principal proteína circulante (del 55 al 66 % de las proteínas plasmáticas) y tiene un papel fisiológico primordial en el mantenimiento de la volemia, ya que es responsable del 75 al 80 % del poder oncótico del plasma y, además, cumple otras importantes funciones detoxificadoras de transporte y de regulación de algunos productos de degradación (bilirrubina, ácidos grasos), iones (Ca y Mg), aminoácidos y medicamentos; como constituye una proteína electronegativa, es una captadora de radicales libres, por lo que puede prevenir o atenuar la peroxidación lipídica y el daño de las membranas celulares.

En la preparación de la albúmina intervienen procesos tecnológicos de separación proteica, purificación, ultrafiltración o liofilización y pasteurización (suprime el riesgo de transmisión viral), y en el futuro su posible obtención por procesos genéticos de biotecnología, quizás puedan resolver el problema de los costos, disponibilidad e impurezas.

La albúmina no concentrada está especialmente indicada para la hipovolemia y la concentrada para tratar hipoalbuminurias.

El poder de expansión volémico teórico de la albúmina es de 18 a 20 mL/g de albúmina, pero esta va a depender del estado previo de la volemia y de la reserva de albúmina; en la práctica se ha encontrado que la expansión volémica es de 10 a 12 mL/g de albúmina. Estos datos obtenidos en diferentes estudios no son tan simples de analizar, y han estado sujetos a múltiples controversias; en ello se han implicado factores difíciles de cuantificar con objetividad y precisión cuando se usa la albúmina, tales como la permeabilidad capilar y el grado de proteinuria y volemia.

La frecuencia de reacciones anafilactoides de la albúmina es menor que la observada cuando se usan dextranes o gelatina, pero superior a la de los hidroxialmidones, y se manifiesta por escalofríos y reacciones febriles con una incidencia que varía del 0,6 al 10 %, en dependencia del método de perfección en su fabricación. Se han descrito, con carácter anecdótico, intoxicaciones por sobrecarga de aluminio, efectos ionotrópicos negativos, alteraciones de la hemostasia y complicaciones infecciosas bacterianas y virales.

Dado el costo y los problemas actuales de la disponibilidad de la albúmina humana, en nuestra práctica es poco utilizada en la reanimación hídrica aguda y su uso se ha reservado para aquellos pacientes graves con mala distribución de líquidos y edema intersticial en las zonas declives, motivados por la caída de la presión oncótica, con lo cual se logra extraer líquido del espacio intersticial hacia el intravascular y se evita el exceso de líquidos intravasculares con el uso de diuréticos o métodos de ultrafiltración.

ASPECTOS DE INTERÉS EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE GRAVE HIPOVOLÉMICO

En casos de hipovolemia por sangramiento se pierde más masa globular que plasma, pues el intersticio repone rápidamente el contenido líquido, lo cual justifica el uso de glóbulos, de forma racional y analítica en estos casos; de manera esquemática, sujeta a valoración clínica, recomendamos usar 250 mL de plasma por cada 500 a 750 mL de glóbulos que administremos.

Las soluciones cristaloides isotónicas contribuyen a resolver los déficit de volumen plasmático e intersticial, mientras que los cristaloides hipertónicos y los coloides,

aunque más eficientes y prolongados para corregir los déficit de volumen plasmático, tienden a retardar y/o agravar el déficit de volumen del intersticio.

Los pacientes hipovolémicos o que han sido recientemente reanimados de un estado de *shock* hipovolémico, presentan con frecuencia acidosis metabólica por:

- Escasa perfusión hística.
- pH ácido de las soluciones de reemplazo utilizadas.

Por tal motivo, no debe olvidarse la evaluación gasométrica y la corrección de los trastornos ácido-básicos.

En los pacientes críticos con sepsis grave, de estado más o menos prolongado, o en los cuales se ha necesitado una reposición de volumen aguda o sistemática, y progresiva en el tiempo, hay tendencia a la producción de un secuestro extravascular de agua y sodio, con una marcada expansión del líquido intersticial, al nivel pulmonar, cerebral y de zonas declives, provocada por una llamada "mala distribución del agua", como consecuencia de múltiples factores oncóticos, renales, cardiovasculares y digestivos, todo lo cual hace difícil el manejo del balance acuoso de estos pacientes; en tal sentido se recomienda:

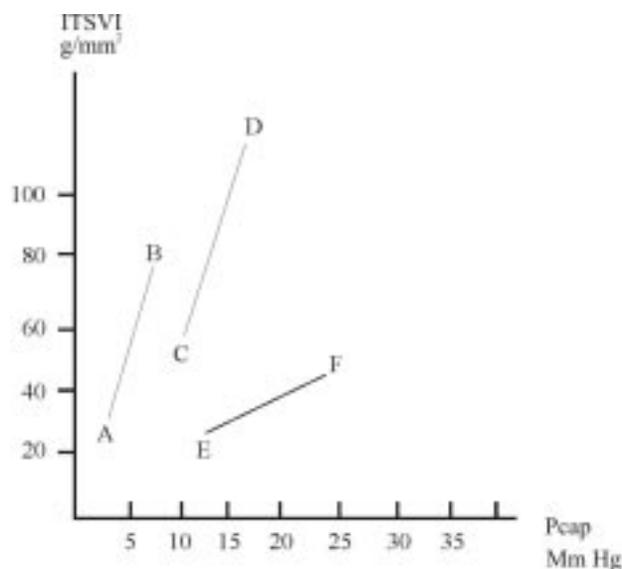
- Recordar la existencia de la llamada fase tardía de la movilización de líquidos con incremento de la diuresis, que puede ocurrir en la primera semana de estar presente esta situación.
- Medir la presión oncótica, el nivel de albúmina y la osmolaridad del plasma, y hacer las correcciones necesarias.
- Realizar mediciones hemodinámicas, muy especialmente, Pcap, índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (ITSVI), relación ITSVI/Pcap, gasto cardiaco, índice cardiaco y cálculo de la resistencia vascular, periférica y pulmonar.
- Determinar el estado real de la función ventricular, mediante el uso de la ecocardiografía.
- Medir los electrolitos del plasma.

En la práctica podemos encontrarnos, ante este tipo de pacientes con edema por expansión del líquido intersticial de las causas mencionadas, las situaciones clínicas siguientes:

- Casos con hipotensión, oliguria, taquicardias y PVC y Pcap bajas, función contractil del miocardio normales, resistencia vascular sistémica normal o alta y presión oncótica disminuida: deben tratarse con la administración mezclada de cristaloides y coloides en proporción 3:1, según las necesidades volémicas.

- Casos con hipotensión, oliguria, taquicardia, PVC y Pcap normales o altas: deben valorarse las modificaciones de la relación ITSVI/Pcap de la siguiente manera (Fig. 4.1):

- Si en respuesta a una infusión de cristaloides o coloides ocurre un ascenso en pendiente de la relación ITSVI/Pcap, el uso de diuréticos puede ser peligroso y será necesario administrar volumen.
- Si en respuesta a la infusión de cristaloides y/o coloides (100 mL en 20 min) ocurre una desviación a la derecha de la curva con disminución del valor de la relación ITSVI/Pcap, debe restringirse el volumen, usar apoyo ionotrópico y valorar el uso de diuréticos o ultrafiltración, así como la necesidad de mejorar la presión oncótica en función de la tolerancia hemodinámica que pueda garantizarse.



A: Situación de shock hipovolémico. B: Situación normal después de reanimado el shock hipovolémico. C: ITSVI bajo y Pcap alto después de reanimado un shock hipovolémico. D: Respuesta de la situación C a una infusión rápida de electrolitos. Necesita volumen. E: Respuesta de la situación C a una infusión rápida de electrolitos. Necesita diuréticos e ionotrópicos.

Fig. 4.1. Relación ITSVI/Pcap en el manejo terapéutico de la hipovolemia.

Los pacientes que han recibido una reanimación hídrica por hipovolemia provocada por sepsis grave pueden tener un exceso de líquido en el espacio intersticial, pero no en el intracelular, como puede verse en el reanimado del *shock* hipovolémico no séptico o por pérdidas directas; en estos casos, la fase de secuestro de sodio y agua será más prolongada (entre 4 y 8 días), lo cual aumenta la complejidad y la prolongación de las soluciones terapéuticas.

El uso de agentes ionotrópicos con el consiguiente aumento de la presión de perfusión, el gasto cardiaco y la diuresis, nos obliga a manejar con cautela la admi-

nistración de líquidos, sobre todo en la fase movilizativa de estos, después de la reanimación, que es de 24 a 36 horas en el caso de *shock* hipovolémico sin sepsis, o de 4 a 8 días en los estados hipovolémicos provocados por sepsis.

La reanimación volémica con cristaloides isotónicos necesita de dos a seis veces la cantidad de coloides para el mismo objetivo y por ello siempre que no haya contraindicaciones y las posibilidades lo permitan, recomendaremos una reanimación mixta cristaloides/coloides en proporción 3:1.

Los coloides se eligen cuando se necesita la expansión rápida del volumen plasmático.

La administración de líquidos al paciente grave nunca podrá ser esquemática y requerirá, en cualquier situación, el exacto conocimiento de las pérdidas anormales y normales, así como la evaluación constante de la función cardiovascular, renal, respiratoria, neurológica o intersticial, para así evitar las consecuencias de los excesos o déficit de agua sobre estos órganos y sistemas.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1247-1259.
- Andresli TE. Disorders of fluid volume, electrolytes and acid-base balance. En Cecil's Textbook of Medicine. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Philadelphia: Saunders, 1992; p.449-513.
- Ayre P, Homer W, Smith W. Smith award lecture Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4): 764-757.
- Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Int Med* 1992;117:891-897.
- Baylis P, Thompson CJ. Diabetes insipidus and hiperosmolar syndrome. En Principles and practices of endocrinology and metabolism. Beker KI. Philadelphia: Lippincott, 1990; p.230-237.
- Blevins LS, Wand GS. Diabetes insipidus. *Crit Care Med* 1992;20:69-79.
- Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery : does the kind of fluid matter?. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13(6): 752-763.
- Borl T, Anderson RJ, McDonald KM. Clinical disorders of water metabolism. *Kidney Int* 1976;10:117-132.
- Caballero López A. Trastornos del balance hidromineral y equilibrio ácido básico. En Terapia Intensiva. La Habana: Ciencias Médicas, 1989; p.191-308.
- Cross JS, Gruber DP, Burchard KW. Hypertonic saline fluid therapy following surgery: a prospective study. *J Trauma* 1989;29: 817-826.
- De Jonge E and Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1261-1267.
- Dieterich HJ. Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma*. 2003;54(suppl):S26-S30.
- Drummer C. Water and sodium balance in space. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(3): 684-690.
- Evans T. Biochemical properties of albumin. Program and abstracts of the 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 30-April 2, 2004; Brussels, Belgium.
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH. Colloid and crystalloid fluid resuscitation. En Textbook of critical care. Shoemaker WC, Ayres S, Grenuik A, Holbrook PR, Thompson WL. Philadelphia: Saunders, 1989; p. 1055-1073.
- Finfer S. Is albumin SAFE? Program and abstracts of the 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 30-April 2, 2004; Brussels, Belgium.
- Fromm RE. Blood substitutes. *Crit Care Med* 2000; 28(6):2150-2151.
- Kapoor M. Fluid and electrolyte abnormalities. *Crit Care Clin* 2001; 17(3); 503-529.
- Kitiyakara C, Wilcox C. Vasopressin V₂-receptor antagonists: panacea for hyponatremia? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;35:82.
- Kwon TH. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Sem Nephrol* 2001; 21(3): 231-238.
- Martin GS, Lewis CA. Fluid management in shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:683-694.
- Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2002;30:2175-2182.
- Martin GS. Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence. *Crit Care*. 2000;4(suppl 2):S21-25.
- Miller M. Syndromes of excess antidiuretic hormone release. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 11-23.
- Nielsen S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(3): 647-663.
- Papadakis MA. Fluid and electrolyte disorders. En Current Medical Diagnosis and treatment. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Appleton & Lange, 1994; p.711-735.
- Pascual JMS, Watson JC, Ronyon AE, Wade ChE, Kramer GC. Resuscitation of intraoperative Hypovolemia: a comparison of normal saline and hiperosmotic/hiperosmotic solutions in Swine. *Crit Care Med* 1992;20:200-210.
- Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32:755-759
- Raynoy TG, Read CA. Pharmacology of colloids and cristatalloids. En The pharmacology approach to the critically ill patient. Chernow B. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; p. 272-290.
- Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*. 2001;95:849-885.
- Rehm M. Acid-base changes caused by 5 % Albumin versus 6 % Hydroxyethyl starch solutions in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 2000; 93(5): 1174-1183.
- Rehm M. Colloid administration during hemodilution. Program and abstracts of the 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 30-April 2, 2004; Brussels, Belgium.
- Robertson GL, Berl T. Water metabolism. En The Kidney. Brennen BM, Rector FC. Philadelphia: Saunders, 1986; p.385-432.
- Robertson GL. Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30(3): 503-529.

- Slutsky A. Albumin may protect the lungs. Program and abstracts of the 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 30-April 2, 2004; Brussels, Belgium.
- Solomonov E. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 2000; 28(3): 749-754.
- The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256. Abstract.
- Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a metaanalysis of mortality. *Surgery*. 1989;105:65-71.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237:319-334.
- Vincent J-L. Still a place for albumin? Program and abstracts of the 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; March 30-April 2, 2004; Brussels, Belgium.
- Vokes T, Robertson GL. Physiology of secretion of vasopressin. En *Diabetes insipida in man: frontiers of hormone research*. Czernichow P, Robinson AG. Switzerland: Karger, 1985; p.127-155.
- Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2001;135:149-164. Abstract.
- Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg*. 2001;93:811-816.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ELECTROLÍTICO

A. CABALLERO LÓPEZ

Después de los estudios de gases sanguíneos, la determinación de electrólitos en plasma es el examen de laboratorio que más se realiza en el paciente grave; mantener los electrólitos en rangos normales contribuye a que los mecanismos homeostáticos del organismo humano funcionen mejor ante cualquier tipo de agresión y, por tanto, influyen en la morbilidad y mortalidad del paciente crítico.

METABOLISMO Y FISIOLÓGÍA DE LOS ELECTRÓLITOS

SODIO (Na^+)

Es el catión más importante del líquido extracelular (LEC); su distribución y contenido varían con la edad. Su número atómico es 11; el peso atómico, 22,989 (23); la densidad, 0,963 g/mL; el punto de fusión, 98 °C y el de ebullición, 883 °C con una electronegatividad de 0,9.

Él proporciona casi toda la actividad osmótica del plasma (80 %); sin embargo, hay algunas situaciones clínicas en las cuales el valor del sodio no predice la osmolalidad sérica, ya que aunque un aumento del Na^+ sérico siempre es sinónimo de estado hipertónico, un Na^+ sérico normal o bajo no necesariamente refleja un estado isoosmótico o hipoosmótico, puesto que otras sustancias osmóticamente activas (urea, metanol, ethanol, isopropanol y etilenglicol), que son permeables a la membrana celular, causan hipertonicidad sin deshidratación celular y sin cambios de consideración en el Na^+ .

Por otra parte, otras sustancias también osmóticamente activas (glucosa, manitol, maltosa y glicina)

no son permeables a la membrana celular y su presencia en el LEC causa que el agua se mueva desde las células al espacio extracelular, lo que lleva a la deshidratación celular y a la disminución del Na^+ sérico. Antes esto se llamaba hiponatremia dilucional, término criticado por no existir cambios en el agua corporal total (ACT) y que se conoce como hiponatremia translocacional, por el movimiento del agua intracelular hacia el espacio extracelular.

Por cada 5,6 mmol/L de incremento de la glucosa plasmática por encima de sus valores normales, el Na^+ sérico desciende 1,6 mmol/L; por otro lado, el balance del sodio es regulado por la aldosterona con el propósito de mantener el volumen del LEC y la perfusión hística.

El riñón puede enfrentarse, en condiciones normales, a ingestas muy variables de sodio, lo que provoca una mayor o menor excreción renal, en dependencia de que la ingesta sea alta o baja.

POTASIO (K^+)

Es el catión más abundante del líquido intracelular (LIC), donde puede alcanzar concentraciones de hasta 150 mmol/L. Su número atómico es 19; el peso atómico, 39,098; la densidad, 0,857; el punto de fusión, 63 °C y el de ebullición, 760 °C; y la electronegatividad, 0,8.

El 98 % del potasio corporal total (de 3,000 a 4,000 mmol/L) se encuentra en el LIC y el 2 % restante (de 60 a 70 mmol/L) se localiza en el LEC. La relación K del LIC/ K del LEC refleja el potencial de membrana en reposo (PMR), que permanece más

o menos constante en dependencia del aporte diario de K, el cual se aproxima al contenido total de este catión en el LEC; este PMR está muy relacionado con la generación del potencial de acción, elemento vital para las funciones neurales y musculares normales, de manera que pequeños cambios en el contenido de K en el LEC, alteran la relación K del LIC/K del LEC, a diferencia de los cambios en el contenido de K del LIC, que tendrían que ser mucho mayores para alterar esta relación. En la práctica, los efectos tóxicos de la hipercaliemia pueden ser mitigados por tratamientos que induzcan el paso del K del LEC hacia el LIC.

La homeostasis o regulación del K⁺ en el organismo humano ocurre de dos formas: aguda y crónica.

La fuerza mayor que mantiene el K⁺ dentro de las células es su voltaje negativo, y los elementos principales que influyen en mantener este voltaje negativo son:

- La bomba iónica Na⁺/K⁺ ATPasa.
- La insulina.
- Las catecolaminas.
- El balance ácido-básico.
- La aldosterona.

La activación de la bomba iónica Na⁺/K⁺ ATPasa provoca un transporte activo de cationes fuera de la célula, lo que resulta en la salida de tres iones Na⁺ y la entrada de dos iones K⁺ con un efecto neto de salida de la célula de un tercio de cargas positivas por cada ion Na transportado, lo cual tiende a mantener el voltaje negativo dentro de las células.

De forma aguda, tanto la insulina como las catecolaminas, por su efecto β₂-agonistas, promueven la entrada de K⁺ hacia las células, con salida de Na⁺ y de voltaje positivo, pero por mecanismos diferentes.

En el caso de la insulina, el Na⁺ que ha entrado a la célula se ha intercambiado con la salida de un H⁺ a través del intercambiador electroneutral Na⁺/H⁺ y, *a posteriori*, se sucede el intercambio de los tres iones Na⁺ por dos K⁺.

En el caso de los β₂-agonistas, el paso del K⁺ hacia dentro de la célula tiene lugar, probablemente, por activación de la Na⁺/K⁺ ATPasa, usando al Na⁺ intracelular como sustrato (Fig. 4.2).

Al haber un incremento de H⁺ en el LEC, la mayoría de estos serán tamponados en el LIC, y para que ellos tengan cambios en el movimiento de K⁺, es necesario que el anión que acompaña al H⁺ permanezca en el LEC, de manera que el H⁺ entrará a la célula, el Na⁺ saldrá dejando menos Na⁺ en el LIC, para poder ser transportado de forma electrogénica; de esta forma, el PMR se hará menos electronegativo y protegerá menos la conservación del K⁺ dentro de la célula.

Lo contrario ocurre cuando se usa el HCO₃Na: los iones H⁺ saldrán de la célula y se intercambiarán electroneutralmente con el Na⁺ a través del intercambiador Na⁺/H⁺, aumentando las concentraciones de Na⁺ del LIC y facilitando su movimiento de intercambio con el potasio por medio de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, ya que el voltaje será más electronegativo.

En el orden clínico, estos aspectos son importantes, puesto que, en el caso de acidosis láctica y/o cetoacidosis, los iones H⁺ entran a la célula acompañados de sus aniones y, por tal motivo, los mecanismos explicados no funcionan.

Si en esta situación existiera una hipercaliemia, su causa probable sería una lesión hística o una carencia de insulina, pero no los efectos de los hidrogeniones sobre el movimiento del potasio; por el contrario, en presencia de una acidosis metabólica hiperclorémica, donde los aniones acompañados del H⁺ no pasan, junto a él, al interior de la célula, sino que permanecen en el LEC, es lógico esperar un discreto incremento del K en el LEC, a menos que existan diarreas o acidosis tubular renal distal, lo que motiva una pérdida de K⁺, que hará que este se mantenga normal o incluso que descienda en el LEC.

El sitio mayor de regulación crónica, a largo plazo, del K⁺ es el conducto colector cortical (CCC), lo cual

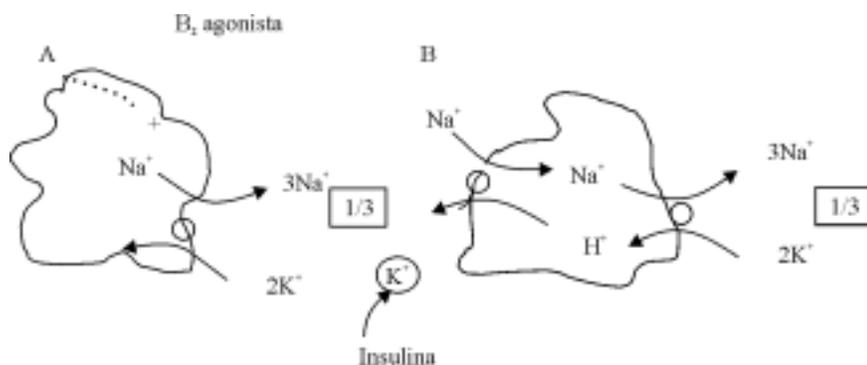


Fig. 4.2. Efectos hormonales sobre el movimiento del k⁺. A) B₂ agonista. B) Insulina.

explica que la velocidad de excreción del K^+ por vía renal dependerá del producto de la velocidad del flujo de orina, multiplicado por la concentración urinaria de K^+ (excreción de $K = \text{Volumen urinario} \times [K^+]_{\text{urinario}}$).

El mecanismo por el que ocurre la eliminación renal de K , depende de la existencia de canales de K al nivel de CCC y de la presencia, a ese nivel, de un voltaje intraluminal negativo; para generar este voltaje negativo se requiere la reabsorción electrogénica de Na^+ , la cual es más rápida que la reabsorción de su anión acompañante, el cloro. Esta reabsorción del Na^+ se origina a través de los canales epiteliales de Na ($CeNa^+$), situados en las membranas apicales de las células principales.

La aldosterona es el factor más importante que garantiza la apertura de la estructura de los $CeNa^+$ y aumenta el número de ellos en el CCC. Los diuréticos ahorradores de K^+ (amiloride, triamterene) y algún antibiótico (trimetoprim), en sus formas catiónicas, bloquean los $CeNa^+$, disminuyendo la secreción neta de K en el CCC.

Se ha sugerido que la modulación del aporte de HCO_3^- al CCC, puede ser importante para determinar si la retención de $ClNa$ y la secreción de K^+ ocurre cuando la aldosterona abre los $CeNa^+$ del CCC. Ante la contracción de volumen, se libera angiotensina II y esta estimula la reabsorción de HCO_3^- en la nefrona proximal y distal, limitando su aporte al CCC y facilitando que la aldosterona actúe como retenedora de $ClNa$.

Por otro lado, la hipercalcemia estimula directamente la liberación de aldosterona de la glándula suprarrenal y ello aumentará el aporte de HCO_3^- al CCC por inhibición de su reabsorción en el tubuli proximal; entonces se ejercerá el efecto kaliurético de la aldosterona. Si existiese un déficit de magnesio, aumentaría la secreción neta de K^+ en el CCC, pero el mecanismo no es bien conocido.

El riñón normal filtra por sus glomérulos unos 700 mmol de K^+ al día y así el 90 % es reabsorbido en el tubuli proximal; solo alrededor del 10 % llega al CCC o tubuli distal. Las funciones principales del K^+ son:

- Influye directamente en la excitabilidad y funcionalidad de los músculos cardíaco y esquelético.
- Participa en el mantenimiento del volumen celular y en la regulación de la presión osmótica.
- Toma parte en la regulación de la función de enzimas celulares.
- Tiene un lugar en la regulación de la síntesis del DNA y proteínas.
- Participa en el control del pH intracelular.

CLORO (Cl^-)

Es el más abundante de los aniones del LEC. Su número atómico es 17; el peso atómico, 35,453; el punto de fusión y de ebullición, 101 °C y 35 °C, respectivamente; y su electronegatividad, 3,0. El contenido corporal del Cl^- es entre 30 y 40 mmol/kg; en el LIC, él puede ser reemplazado por otros aniones (DNA, RNA, proteínas y fosfatos), pero al no existir aniones orgánicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), las concentraciones de Cl^- serán mayores en este que en el LEC.

El 80 % del cloro filtrado por los glomérulos es reabsorbido, al igual que el Na^+ , en el asa de Henle; en la medida que el Cl^- es más reabsorbido proximalmente, disminuye su aporte a la nefrona distal y limita el funcionamiento del intercambiador Cl^-/HCO_3^- , de esta forma se reduce la secreción de HCO_3^- a ese nivel; lo contrario ocurre cuando disminuye la reabsorción proximal de Cl^- . El 20 % de Cl^- filtrado es intercambiado por K^+ e H^+ . En situaciones en las cuales se incrementa la reabsorción tubular de HCO_3^- , el Cl^- es excretado en su lugar.

CALCIO (Ca^{++})

Es el catión divalente más abundante del organismo humano; constituye entre el 1,5 y el 2 % de su peso total. Su número atómico es 20; su peso atómico, 40,08; su densidad, 1,55 g/mL; el punto de fusión, 839 °C y el de ebullición, 1 484 °C; y su electronegatividad, 1,0.

Alrededor del 98 % del calcio corporal total está presente en el hueso y más o menos el 1% está disponible para ser libremente intercambiable con el LEC a través de mecanismos fisicoquímicos y mediados por célula.

El Ca^{++} circula en el LEC en tres fracciones diferentes: 50 % en forma ionizada, es decir, la forma biológicamente más importante; 40 % se encuentra unido a las proteínas (albúmina) y no es filtrable por el riñón; y 10 % en forma quelada, con aniones tales como bicarbonato, citrato, sulfato, fosfato y lactato.

El Ca^{++} desempeña un importante papel en el mantenimiento de la integridad celular; sus principales funciones son:

- Participación en el acoplamiento excitación-contracción del músculo.
- Secreción de hormonas y neurotransmisores.
- Activación enzimática.
- División celular.
- Coagulación de la sangre.

- Estabilidad de las membranas.
- Estabilidad de la estructura ósea.

El gradiente Ca^{++} intracelular/extracelular resulta de alrededor de 10.000:1 y es normalmente mantenido, mediante pocas variaciones en las concentraciones de calcio intracelular, garantizadas por procesos que requieren energía, entre los cuales está la bomba de calcio para hacerlo salir de la célula e incorporarlo al retículo sarcoplásmico dentro de esta. El calcio entra a la célula por difusión, activación de canales de calcio e intercambiado con el Na^+ .

El mantenimiento de las concentraciones de calcio en el LEC, depende de la regulación integrada del flujo de calcio a través del *tractus* gastrointestinal, riñón y hueso. La regulación precisa del calcio sérico es controlada por:

- El propio calcio, a través de los receptores del calcio descritos recientemente (1993).
- Algunas hormonas específicas, tales como:
 - Hormona paratiroidea o parathormona (PTH).
 - 1,25-dihidroxitamina D_3 o calcitriol.
 - Calcitonina (tiene menor efecto).

La luz ultravioleta del Sol es un elemento esencial en la conversión fotoquímica del 7-dihidrocalciferol en colecalciferol (UctD_3) en la piel, el cual, unido a la poca cantidad que se ingiere, va al hígado, donde este compuesto es hidroxilado en el retículo sarcoplásmico de la célula hepática, y se convierte en calcidiol (25-OHD); otra parte es hidroxilada en el riñón formando el calcitriol [$1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$], que es la forma activa de la vitamina D.

Tanto los niveles de calcitriol, como los de calcio y magnesio, van a influir en la secreción, por las glándulas paratiroideas, de la PTH, la cual a su vez influye en los niveles de calcitriol $1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ y estas interacciones determinan el nivel de resorción ósea de calcio, su excreción tubular renal y su absorción intestinal, lo cual tiende a mantener los niveles de calcio sérico en valores normales (Fig. 4.3).

La disminución de la albúmina reduce el calcio sérico total, pero tiene poco efecto sobre el calcio ionizado, de manera que por cada g/L de disminución de la albúmina deben añadirse 0,2 mmol/L de calcio, para la corrección del calcio total; el pH del LEC también afecta la unión del calcio a la albúmina, es decir que la acidemia disminuirá el Ca^{++} unido a proteínas y aumentará el calcio iónico. Lo contrario ocurrirá en las alcalemias; por cada 0,1 de disminución o aumento del pH, el Ca^{++} iónico aumentará o disminuirá en 0,05 mmol/L.

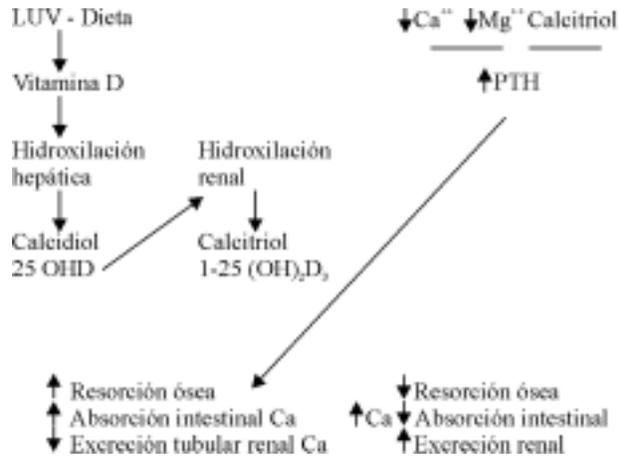


Fig. 4.3. Homeostasis del calcio.

MAGNESIO (Mg^{++})

Es el cuarto catión más abundante del organismo, después del Na^+ , K^+ y Ca^{++} , y el segundo catión más prevalente del LIC. El contenido corporal total de Mg^{++} es de alrededor de 1 000 mmol/L, del cual el 50 o 60 % está en el hueso y aproximadamente el 1 % se encontrará en el LEC. Su número atómico es 12; su peso atómico, 24,305; el punto de fusión, 649 °C y de ebullición, 1 090 °C; con una electronegatividad de 1,2.

Es esencial en la función de importantes enzimas, en particular aquellas relacionadas con la transferencia de grupos fosfatos, las reacciones que requieren ATP, cada uno de los pasos relacionados con la replicación y transcripción del DNA y con la traslación del RNAm; desempeña un importante papel en la estabilización de las membranas, conducción nerviosa, transporte iónico y actividad de los canales de calcio.

El riñón es el principal órgano vinculado con la homeostasis del magnesio. Aproximadamente 100 mg de Mg^{++} son excretados diariamente por la orina; su reabsorción tubular es diferente a la de otros iones, ya que el tubuli proximal tiene un papel limitado en su reabsorción y del 60 al 70 % de esta ocurre en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, sin embargo, a pesar de que el tubuli distal reabsorbe solo el 10 % del magnesio filtrado, es el sitio principal de la regulación renal del Mg^{++} .

Muchos factores hormonales (PTH, calcitonina, glucagón y vasopresina) y no hormonales (restricción de Mg , trastornos ácido-básicos, depleción de K^+ , nivel del Ca^{++} y velocidad de reabsorción del Cl^- y el Na^+) influyen en la reabsorción del Mg^{++} , tanto en el asa de Henle como en el tubuli distal, a través de los receptores $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{++}$ localizados en el lado capilar de la célula de la porción gruesa del asa de Henle.

FÓSFORO (P)

El 80 % de su contenido total en el cuerpo se localiza en el esqueleto. Su número atómico es 15; su peso atómico, 30,973; el punto de fusión, 44 °C; el de ebullición, 280 °C y la electronegatividad, -2,1. Del 60 al 80 % del fósforo ingerido es absorbido en el intestino por transporte pasivo y una parte por transporte activo estimulado por el calcitriol 1-25-dihidroxitamina D₃[1-25-(OH)₂D₃].

El fósforo es libremente filtrado por el glomérulo, más del 80 % es reabsorbido en el tubuli proximal y una pequeña cantidad en el tubuli distal. La reabsorción del tubuli proximal ocurre por transporte pasivo acoplado al sodio (cotransporte Na-P), el cual es regulado por el aporte de P y por la PTH. La restricción de P aumenta su reabsorción tubular.

La PTH induce fosfaturia por inhibición del cotransportador Na-P, a partir de la unión de la hormona con receptores específicos situados en la membrana basolateral, lo que activa las vías de la adenyl-ciclasa/AMP cíclico/protein-kinasa A y la de la fosfolipasa C/calcio/protein-kinasa C; a su vez estas vías intervienen en la inhibición del cotransportador Na-P. Cuando hay una deficiencia de P, la acción fosfatúrica de la PTH no funciona bien, sin que estén claros los mecanismos.

VALORES NORMALES

DE ELECTRÓLITOS EN PLASMA

El paciente crítico sometido a múltiples agresiones mantiene funcionando, de manera constante, sus mecanismos homeostáticos, para preservar los valores normales o cercanos a la normalidad de los electrólitos fundamentales, de manera tal que se hace importante monitorizar de forma periódica las concentraciones de electrólitos en plasma, fundamentalmente Na, K y Cl, y, en dependencia de las afecciones del paciente y su estadía en cuidados intensivos, las de Ca, Mg, y P (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Rango de valores normales de electrólitos en plasma

Electrólito	mmol/L	mEq/L
Sodio (Na ⁺)	135 - 145	135 - 145
Potasio (K ⁺)	3,5 - 5,0	3,5 - 5,0
Cloro (Cl ⁻)	95 - 106	95 - 106
Calcio total (Ca ⁺⁺)	4,25 - 5,25	8,5 - 10,5
Calcio iónico (Ca _i)	2,2 - 2,5	4,4 - 5,0
Magnesio (Mg ⁺⁺)	0,75 - 1,20	1,6 - 2,4
Fósforo (P)	0,89 - 1,44	

La aparición, desde 1971, e incorporación progresiva del Sistema Internacional de Unidades (SI), y la costumbre, aún persistente, de usar las denominaciones antiguas en mEq/L o en mg/dL en la medición de los electrólitos, nos obligan a conocer bien estas equivalencias.

Los aniones y cationes monovalentes (Cl⁻, Na⁺, K⁺) tienen una relación 1:1 entre mEq/L y mmol/L, y es esta última la denominación aprobada en el SI.

Los cationes bivalentes (Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺) tienen una relación 2:1 entre mEq/L y mmol/L, de manera que una concentración de 10 mEq/L de Ca⁺⁺ será igual a 5 mmol/L.

DESBALANCES ELECTROLÍTICOS

Los desórdenes del sodio sérico son los más frecuentes y más mal conocidos entre las alteraciones electrolíticas del paciente grave. En los últimos años, la mejoría en el conocimiento sobre la liberación no osmótica de la vasopresina (ADH), el clonaje de los receptores de esta hormona y de los canales de agua regulada por la ADH (AQP₂), así como las guías terapéuticas más aceptadas y menos controversiales, han facilitado algo la comprensión y el manejo de las disnatremias.

HIPONATREMIA

Concepto. Se puede conceptuar este trastorno como la disminución de las concentraciones de sodio sérico por debajo de sus cifras límites normales inferiores (menor que 135 mmol/L); se pueden clasificar como:

- Ligeras: sodio entre 126 y 134 mmol/L.
- Severas: sodio entre 111 y 125 mmol/L.
- Muy graves: sodio por debajo de 111 mmol/L.

En todos los estados hiponatémicos habrá una limitación en los mecanismos de dilución urinaria.

Etiología y patogenia. Podemos considerar las causas de la hiponatremia en función de cómo estarían la osmolaridad medida y el contenido corporal total de sodio, como expresión principal del estado de la volemia (Cuadro 4.4).

Las hiponatremias normoosmolares, también llamadas pseudohiponatremias, dependen fundamentalmente de concentraciones elevadas de lípidos o proteínas, en el contexto de situaciones causales; la medición del Na por electrodos selectivos del ion y no por técnicas estándar elimina la medición errónea del Na en el caso de las hiperlipidemias y las hiperproteinemias.

Cuadro 4.4. Clasificación y causas de la hiponatremia

- Hiponatremia con osmolaridad plasmática normal (de 280 a 295 mosm/kg):
 - Hiperproteinemia
 - Hiperlipidemia
- Hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada (mayor que > 295 mosm/kg):
 - Hiperglicemia
 - Manitol
 - Alcoholes (metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol)
 - Urea
 - Glicina
 - Maltosa
- Hiponatremia con osmolaridad plasmática baja (menor que 285 mosm/kg):
 - Con Na corporal total bajo o normovolémico:
 - Pérdidas gastrointestinales:
 - Vómitos
 - Pérdidas cutáneas por quemaduras
 - Restricción dietaria de sodio
 - Alcalosis metabólica
 - Hiperglicemia
 - Cúmulo de líquidos en tercer espacio
 - Síndrome de pérdida de sal cerebral
 - Pérdidas renales:
 - Uso de diuréticos tiazídicos o de asa
 - Nefropatía perdedora de sal durante una enfermedad renal avanzada por:
 - Quistes médula renal
 - Riñón poliquístico
 - Pielonefritis crónica
 - Uropatía obstructiva
 - Acidosis tubular renal proximal tipo II
 - Insuficiencia de mineralocorticoides
 - Con Na corporal total elevado o hipervolémico:
 - Insuficiencia cardíaca
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia hepática y cirrosis
 - Síndrome nefrótico
 - Con Na corporal total normal o euvolémico:
 - Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD)
 - Hipotiroidismo y/o mixedema
 - Estado posoperatorio con intoxicación acuosa
 - Deficiencia de glucocorticoides
 - Psicosis aguda secundaria a esquizofrenia
 - Polidipsia sicógena

Cuadro 4.4. (Continuación)

Inducido por drogas:

Análogos de la ADN (desmopresina)

Agentes psicoactivos (fluoxetine, sertralene, thiothixene, haloperidol, anfetaminas, amitriptilina)

Agentes anticancerosos (vincristina, vinblastina, ciclofosfamida)

Otras drogas (carbamazepina, bromocriptina, lorcainida, clorpropamida, etc.)

Dolor y *stress*

Hipopotasemia

Las hiponatremias con hipertonicidad e hiperosmolaridad, llamadas también "artificiales", provocadas por solutos permeables e impermeables, osmóticamente activas, ya fueron comentadas.

Las hiponatremias verdaderas con hipoosmolaridad son las que con más frecuencia vemos y están provocadas por el SSIHAD, acumulación de líquidos en tercer espacio, insuficiencia cardíaca, lesiones encefálicas, SIDA, síndrome nefrótico y *status* posoperatorio.

Las hiponatremias con hipovolemia y Na corporal bajo tienen un déficit tanto de ACT como de Na corporal total, aunque generalmente el déficit de sodio es mayor que el de agua. El mecanismo de mantenimiento de esta hiponatremia es un incremento de la secreción de HAD, estimulada por la contracción de volumen, asociada con una administración continua de líquidos hipotónicos por vía oral o parenteral.

Las pérdidas gastrointestinales y del tercer espacio son asociadas con una avidez a la retención del sodio, en respuesta renal a la contracción de volumen, de manera que el Na urinario será menor que 15 mmol/L y la orina tendrá una osmolaridad mayor que 400 mosm/kg, con la excepción de la unión de vómitos y alcalosis metabólica, en la cual la bicarbonaturia resultante obliga a la excreción de cationes a causa de que el anión HCO_3^- no es reabsorbible y, en esta situación, la concentración urinaria de Na^+ será mayor que 20 mmol/L, pero el Cl^- urinario será menor que 10 mmol/L.

Los diuréticos tiazídicos actúan exclusivamente en el tubuli distal y son una causa común de hiponatremia hipovolémica, asociada con un Na^+ urinario mayor que 30 mmol/L, con una osmolaridad urinaria menor que entre 300 y 400 mosm/kg, por la interferencia que provocan en el mecanismo de dilución urinaria en el segmento diluidor cortical.

Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de ClNa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, interfiriendo con la generación de un intersticio medular

hipertónico, y con los mecanismos de concentración y dilución urinaria.

En la nefropatía perdedora de sal, el daño renal existente incapacita al riñón para conservar el sodio y este es perdido por la orina; en el caso de la acidosis tubular renal proximal, tipo II, a pesar de ser mínimo o inexistente el daño renal, la bicarbonaturia obliga a las pérdidas urinarias del catión Na^+ .

El déficit de mineralocorticoides se caracteriza por una hiponatremia hipoosmolar hipovolémica con Na urinario mayor que 20 mmol/L, acompañada de una elevación del K^+ sérico, la urea y la creatinina.

En la cetoacidosis diabética o hiperglicemia con hiponatremia e hipoosmolaridad, la diuresis osmótica provocada por el soluto no reabsorbible, obliga a la excreción renal de sodio y ello resulta en una depleción de volumen, que lleva a la hipovolemia con Na urinario mayor que 20 mmol/L o la agrava; además, la pérdida de sodio es acentuada por la cetonuria y los ácidos beta hidroxibutírico y acetoacético.

El síndrome de pérdida de sal cerebral es bastante raro; recientemente se ha descrito en las hemorragias subaracnoideas y, aunque no resulta bien conocido, se ha sugerido que el mecanismo provocador de la natriuresis es la liberación de un péptido natriurético cerebral que, además, aumenta el volumen urinario y lleva a la hiponatremia con contracción de volumen.

En la hiponatremia con Na corporal total elevado, el ACT estará aún más elevada que el Na, en dependencia, fundamentalmente, de alteraciones a nivel del corazón, hígado y riñones.

En la insuficiencia cardíaca, la caída del gasto cardíaco y de la presión arterial media provocan liberación no osmótica de la hormona antidiurética (HAD) y su efecto renal incrementado también se refleja en la sobre-regulación de un canal de agua regulada por vasopresina (AQP_2) en los conductos colectores. Además, la hiponatremia resultante será agravada por la

estimulación concomitante del sistema renina-angiotensina y por la liberación de catecolaminas.

Estos factores humorales reducen la velocidad del filtrado glomerular y aumentan la reabsorción tubular del Na, disminuyendo el aporte de líquidos a la nefrona distal y perpetuando la hiponatremia, la cual se correlacionará con el grado de disfunción del ventrículo izquierdo.

En la medida que la cirrosis hepática se acentúa (no ascitis, ascitis y ascitis con síndrome hepatorenal) habrá un progresivo incremento en la actividad plasmática de renina, norepinefrina y HAD; la presión arterial media, la excreción de agua y el Na⁺ disminuirán. En estos casos, la hiponatremia será un fuerte indicador de mal pronóstico. La HAD y la expresión genética de la AQP-2 regulada por la HAD, desempeñan un papel central en la patogenia de la hiponatremia.

Los pacientes con síndrome nefrótico, particularmente los que tienen una función renal normal, presentan una contracción del LEC, lo cual causa liberación no osmótica de HAD, con sus consecuencias sobre la excreción renal de agua, además, se ha encontrado una disminución de la expresión genética de la AQP-2 en los tubulillos colectores renales.

En la insuficiencia renal aguda o crónica avanzada, hay un aumento de la fracción de excreción renal de Na⁺ y un rango estrecho para el manejo del agua por los riñones enfermos, debido a la disminución del líquido filtrado, lo cual hace que, aún en ausencia de HAD, si el aporte de agua excede este pequeño umbral, el balance positivo de agua será el responsable de que aparezca la hiponatremia.

Las hiponatremias normovolémicas con Na⁺ corporal total normal, son las que más se encuentran en el paciente hospitalizado y no se detectarán, por tanto, mediante signos físicos dependientes del aumento del Na corporal total, ni edema, ni signos de contracción del volumen del LEC.

El SSIHAD es la causa de hiponatremia más frecuente, a veces mal diagnosticada y conocida en el paciente crítico, pero este tema ha sido tratado con extensión cuando se hizo referencia a los trastornos del agua.

En el hipotiroidismo severo frecuentemente disminuye el gasto cardíaco y el filtrado glomerular, ambos mediados por la HAD y mecanismos intrarrenales con variables contribuciones a la hiponatremia.

Durante la cirugía, sobre todo si esta es prolongada, se utilizan, a veces, excesivas cantidades de agua libre de electrolitos y, además, en el posoperatorio tienden a elevarse los niveles de HAD circulante, lo cual genera la liberación de agua libre de electrolitos por el riñón.

La deficiencia de glucocorticoides provoca alteraciones en la excreción renal de agua causada por la insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, las que también son asociadas con alteraciones de la hemodinámica renal. En estos casos se eleva la HAD, aun sin existir contracción de volumen del LEC, y la disminución de los niveles circulantes de glucocorticoides aumenta la permeabilidad del agua en el tubulillo colector, sin elevación de los niveles de HAD.

La psicosis aguda secundaria a esquizofrenia puede promover la aparición de una hiponatremia, debida a múltiples factores, entre los cuales se incluyen un incremento de la percepción de la sed (polidipsia), que hace que la ingestión de agua sea mayor que la capacidad excretora renal, y defectos en la osmorregulación que provocan que la HAD sea secretada con osmolaridades bajas y que se aumente la respuesta renal a la HAD.

Manifestaciones y formas clínicas. La disminución de la osmolaridad del LEC, común en los estados hiponatremicos, causa un movimiento del agua hacia el interior de las células del cerebro, lo que provoca un incremento del volumen intracelular cerebral, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal, responsables de las manifestaciones clínicas cerebrales que constituyen los signos y síntomas primarios o iniciales de la hiponatremia.

Sin embargo, estas manifestaciones clínicas cerebrales no se observan siempre en una hiponatremia, sobre todo cuando esta es ligera (entre 125 y 134 mmol/L) y/o no se ha manifestado muy agudamente; la explicación para ello es que un mecanismo de adaptación regulatoria del volumen intracelular cerebral, comienza a funcionar entre las primeras 1 y 3 horas, lo que provoca un movimiento de líquidos desde el espacio extracelular al LCR y de este a la circulación sistémica; para ello, el K sale de la célula al igual que otros solutos orgánicos, lo que tiende a disminuir la osmolaridad sin ganancia sustancial de agua.

Si la hiponatremia persiste se pierden otros osmolitos, tales como fosfocreatina, mioinositol y aminoácidos (glutamino y taurina). Todo ello contribuye a disminuir el edema cerebral, y el fallo de este mecanismo adaptativo será el causante del edema cerebral sintomático; además, los pacientes en los que ha funcionado bien este mecanismo adaptativo, son los que mayor riesgo tienen de desarrollar un síndrome de desmielinización (encefalopatía hiponatremica), cuando la hiponatremia se ha corregido excesivamente o demasiado rápido.

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia se pueden dividir en neurológicas, gastrointestinales y musculares (Cuadro 4.5).

Cuadro 4.5. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia

- Neurológicas:
 - Apatía
 - Somnolencia
 - Letargia
 - Estupor
 - Irritabilidad
 - Desorientación
 - Cefalea
 - Convulsiones
 - Coma
 - Ausencia de disminución de reflejos osteotendinosos
 - Signo de Babinsky
 - Papiledema
 - Ataxia reversible
 - Signo de herniación tentorial
 - Depresión respiratoria central
- Gastrointestinales:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Anorexia
- Musculares:
 - Calambres abdominales
 - Astenia
 - Anorexia
- Otros:
 - Alteración del paladar
 - Edema esternal

Como puede observarse, las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son bastante inespecíficas y tienden a confundirse con las de la enfermedad de base o complicaciones del paciente crítico, de manera que es casi imposible hacer el diagnóstico clínico de los estados hiponatrémicos; por tal motivo es recomendable usar estas manifestaciones clínicas, unidas a los factores de riesgo o causales de una hiponatremia, para indicar o monitorear el Na plasmático y llegar al diagnóstico positivo o de confirmación.

Las formas clínicas de las hiponatremias son:

- Hiponatremia aguda sintomática: se desarrolla en menos de 48 horas, sobre todo cuando el paciente ha estado recibiendo líquidos hipotónicos; en estos casos, el riesgo de edema cerebral es mayor que el de la desmielinización osmótica y, por tal motivo, el tratamiento debe ser rápido.

- Hiponatremia crónica sintomática: ha estado presente por más de 48 horas o se desconoce su duración; en estos casos, el agua cerebral puede aumentar hasta en el 10 % y, por eso, el objetivo terapéutico inicial básico debe ser aumentar rápidamente el Na sérico sin sobrepasar el 10 % o 10 mmol/L.
- Hiponatremia crónica asintomática: también ha estado presente por más de 48 horas o tiene una duración desconocida; pero, a diferencia de la anterior, esta no tiene síntomas y, por ende, no hay urgencia en corregir la hiponatremia.

Evaluación de los estados hiponatrémicos.

Cuando se ha hecho el diagnóstico de confirmación de una hiponatremia (Na⁺ menor que 135 mmol/L), se recomienda seguir los pasos siguientes:

- Medir la osmolaridad sérica clasificándola en normoosmolar (entre 280 y 295 mosm/kg), hipoosmolar (menor que 280 mosm/kg) e hiperosmolar (mayor que 295 mosm/kg).
- Evaluar el estado del ACT y el Na corporal total clasificándolos en hipovolémicos con Na corporal total bajo, euvolémicos con Na corporal total normal o hipervolémicos con Na corporal total alto.
- Medir el Na urinario.
- Medir la osmolaridad urinaria.
- Clasificar la hiponatremia en ligera, severa y muy grave.
- Determinar la forma clínica de la hiponatremia.
- Con el análisis de los elementos anteriores hacer el diagnóstico causal de la hiponatremia (Fig. 4.4).

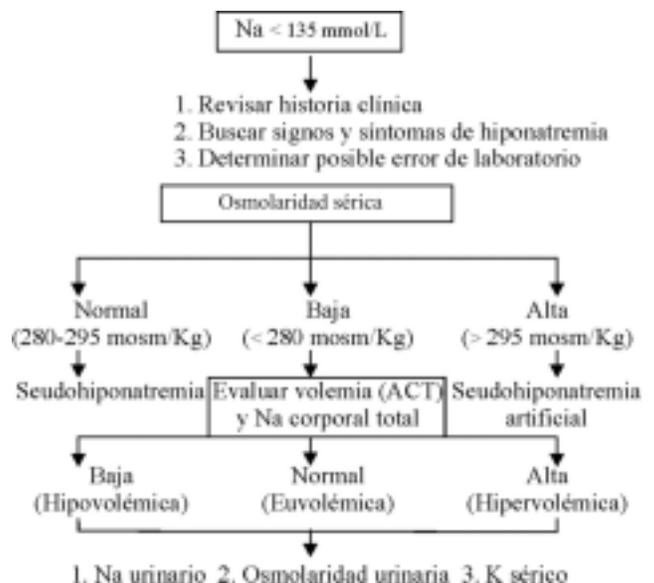


Fig. 4.4. Evaluación de las hiponatremias.

Tratamiento. Para efectuar un adecuado tratamiento de la hiponatremia, se debe tener en cuenta:

– La gravedad de la hiponatremia: siempre los casos con Na⁺ menor que 125 mmol/L y particularmente aquellos con Na⁺ menor que 110 mmol/L, necesitan un tratamiento rápido y enérgico de aporte de sodio, para evitar el edema cerebral y una alta mortalidad; habitualmente se recomienda, si hay síntomas neurológicos graves, usar CINA al 3 % (462 mmol/L), también se puede elevar el Na sérico desde 0,6 hasta 2 mmol/L/hora entre las primeras 6 y 12 horas, sin sobrepasar nunca más de 2,5 mmol/L ni más de 20 mmol/L/día de ascenso del Na sérico; para ello es posible utilizar los siguientes cálculos:

Na requerido = diferencia de sodio x agua corporal total
 Diferencia de Na⁺ = Na deseado - Na actual

$$\text{Aumento en Na}^+ \text{ sérico} = \frac{(\text{Na en líquidos i. v.} - \text{Na}_{\text{actual}}) \times \text{vol. líquido i. v.}}{\text{ACT}}$$

Por ejemplo: un paciente de 70 kg es encontrado con convulsiones agudas en estado de coma, con un Na sérico de 110 mmol/L. Calculamos el ACT como el 60 % del peso en kg (60 x 70 = 42 L). Calculamos la diferencia de sodio, con el fin de elevar el Na hasta 125 mmol/L (125 - 110 = 15 mmol/L).

Se calcula ahora el Na requerido (15 x 42 = 630 mmol/L) y si se quiere conocer en cuantos mmol/L se incrementará el Na sérico, al pasar la cantidad de sodio requerido en una solución de CINA al 3 %, lo cual representa un volumen de 1 363 mL en un período de 12 horas, se realiza la operación siguiente:

$$\text{Aumento Na sérico} = \frac{[(630 - 110) \times 1\ 363]}{42} = 19 \text{ mmol/L}$$

En estos casos de hiponatremias muy severas se han usado soluciones hipertónicas de hasta el 29,2 %.

Las hiponatremias ligeras casi nunca dan manifestaciones clínicas y, por lo tanto, no requieren tratamiento de urgencia; cuando coexisten con hipovolemia, la propia corrección de esta, al suprimir la liberación de HAD, aumentará la excreción de agua libre por el riñón y corregirá la hiponatremia.

– Las formas clínicas de la hiponatremia: en la forma sintomática aguda, la gravedad de los síntomas son los que establecerán la estrategia del tratamiento, calculando la administración de Na de forma idéntica a como se ha mencionado. En las hiponatremias severas, cuando el paciente presenta alteraciones neurológicas serias (convulsiones y coma), se corrige la hipovolemia si esta existiera, y si no existe se usan diuréticos de asa (furosemida), dosis de 40 mg diarios por vía i. v., para incrementar las pérdidas de agua libre por el riñón.

Si los síntomas neurológicos no son de gravedad, la corrección de la hipovolemia, hiponatremia y enfermedad de base, asociada con el uso de furosemida y la administración de CINA al 0,9 %, pueden resolver el problema entre 24 y 36 horas.

En presencia de hiponatremia crónica sintomática, la corrección debe ser realizada con cuidado, ya que en estos casos, sobre todo si es una mujer fértil, aumenta el peligro de encefalopatía desmielinizante hiponatémica, de manera que debe evitarse hacer ascender el Na⁺ sérico en más de 10 a 15 mmol/L/día; si es necesaria una corrección rápida (mayor que 0,6 mmol/L/hora), esta no debe sobrepasar en las primeras 6 u 8 horas, más de 1,5 mmol/L/hora.

Es decir, que para el aporte de Na se pueden usar las fórmulas y cálculos anteriores, pero con estas especificaciones. Por otra parte, es muy importante en estos casos calcular el agua libre de electrolitos que es necesario eliminar por la orina para corregir la hiponatremia; para ello usaremos, además de algunas de las fórmulas anteriores, la siguiente:

$$\text{Agua corporal total recalculada (ACTr)} = \frac{\text{Na actual} \times \text{ACT}}{\text{Na deseado}}$$

$$\text{Pérdida neta de agua} = \text{ACT} - \text{ACTr}$$

Por ejemplo: un paciente de 70 kg después de 10 días de ingresado en la unidad de terapia intensiva, presenta somnolencia, náuseas, vómitos y se constata un Na sérico en 118 mmol/L.

$$\text{Se calcula el ACT} = 60 \times 70 = 42 \text{ L}$$

Se halla el valor del agua corporal total recalculada conociendo que se quiere ascender el Na hasta 125 mmol/L.

$$\text{ACTr} = \frac{118 \times 42}{125} = 41,2 \text{ L}$$

Ahora se calcula la pérdida neta de agua o la cantidad de agua libre de electrólitos que es necesario eliminar para corregir esa hiponatremia:

$$\text{Pérdida neta de agua} = 42 - 41,2 = 0,8 \text{ L}$$

Es decir, hay que lograr un balance negativo de agua libre de electrólitos de 0,8 L y para ello se usará la furosemida, pero como es imposible que el riñón excrete orina libre de electrólitos, a pesar de que la furosemida incrementa las pérdidas de agua libre, es necesario medir o monitorear la diuresis y las pérdidas urinarias de Na y K y corregirlas, de manera que el balance acuoso libre sea de alrededor de 800 mL, con lo cual se corregirá la hiponatremia.

En la hiponatremia crónica asintomática, ninguna terapéutica inmediata es necesaria; ella está generalmente vinculada con el SSIHAD, el uso de drogas y algunos trastornos endocrinos. La medida terapéutica esencial en estos casos estará dirigida a:

- Control de la enfermedad de base.
- Restricción de agua.
- Aportes mínimos y lentos de Na y K.
- Uso de drogas que antagonizan la HAD.

El producto de la división de la carga osmolar diaria ingerida o administrada (en dieta normal es de 10 mosm/Kg) y de la osmolaridad urinaria mínima medida, expresa una evaluación de la severidad del trastorno de dilución renal y determina el volumen máximo de orina (VMO) que el paciente puede tener, de manera que el volumen de líquido que recibe este paciente no debe nunca exceder el volumen máximo de orina calculado para evitar que el Na continúe descendiendo, y siempre debe lograrse un balance acuoso negativo, como se explicó, para lograr que el sodio aumente; esta medida de restricción acuosa es la más simple y exitosa opción para corregir las hiponatremias asintomáticas crónicas entre 24 y 72 horas, particularmente las ocasionadas por SSIHAD.

Por ejemplo: un paciente con un SSIHAD presenta un Na plasmático de 126 mmol/L, sin síntomas específicos, la osmolaridad urinaria es de 500 mosm/Kg y la carga de osmoles que está recibiendo en su alimentación parenteral es de 700 mosm/Kg (suma de los osmoles /L de las soluciones parenterales que se están administrando más los cálculos de osmoles/L de la dieta oral).

Se calcula el volumen máximo de orina permisible en este paciente, para evitar que el Na⁺, ya disminuido, continúe descendiendo:

$$\text{Volumen máximo de orina (VMO)} = \frac{\text{Carga osmolar diaria}}{\text{Osmolaridad urinaria mínima}}$$

$$\text{VMO} = \frac{700 \text{ mosm/kg}}{500 \text{ mosm/kg}} = 1,4 \text{ L/día}$$

Es decir que se debe administrar un volumen de líquidos en 24 horas, menor que el VMO calculado y, en la medida que esta restricción acuosa sea mayor, más rápido se corregirá la hiponatremia; esta es la única medida terapéutica necesaria para la mayoría de los casos con hiponatremia crónica asintomática.

Cuando el método terapéutico de la restricción de volumen no resuelve el problema en un período de 3 a 5 días, puede ensayarse el uso de aportes mínimos de Na y K sobre la base de los cálculos necesarios de estos electrólitos, pero de forma lenta, es decir, nunca permitir el ascenso del Na sérico en más de 0,5 mmol/L/hora, y a esta opción terapéutica se le puede añadir el uso de diuréticos de asa (furosemida) en dosis entre 20 y 40 mg/diarios, para aumentar las pérdidas de agua libre.

Aunque no es la regla, algunos pacientes no resuelven su hiponatremia crónica asintomática con estas medidas después de una semana de tratamiento y, por tal motivo, se ha ensayado el uso de drogas que antagonizan la HAD, tales como:

- *Litium*: fue la primera droga usada para antagonizar la HAD, pero su neurotoxicidad y efectos impredecibles han hecho que se abandone su uso.
- Demeclociclina: es el agente de elección, inhibe la formación y acción del AMPc en el tubuli colector. Su acción comienza entre 3 y 6 días después de iniciado el tratamiento con dosis entre 300 y 900 mg/día, 1 o 2 horas después de las comidas, y evitando el uso de sales de calcio, magnesio y aluminio (antiácidos); cuando se usa esta droga no siempre es necesario restringir el aporte de líquidos. Puede dar fotosensibilidad cutánea, anomalías de dientes y huesos en niños y afectación renal, sobre todo si existe una hepatopatía concomitante, ya que la droga se metaboliza en el hígado.
- Se está ensayando, aún sin aprobación para uso clínico, el aquaporético OPC-31260, un antagonista de los receptores V₂, que es una vasopresina no peptídica, activa oralmente.

- El estado de la volemia y del Na corporal total de las hiponatremias hipoosmolares: en los estados hipovolémicos, debe tenerse presente que las manifestaciones clínicas de la hipovolemia predominan sobre las de la hiponatremia, a menos que esta sea aguda sintomática y esté en el rango de severa o muy grave. Por tanto, pueden aplicarse los principios antes señalados para el manejo de la hiponatremia, en dependencia de su forma clínica y gravedad, pero debe añadirse como elemento de primer orden la solución de la hipovolemia con la mejoría concomitante del gasto cardíaco y de la perfusión hística de órganos y tejidos. Para ello se recomienda el uso de coloides y cristaloides, así como de glóbulos rojos, en dependencia de la necesidad o no de incrementar el transporte de oxígeno por la hemoglobina. De más está decir que siempre, en el manejo de los desórdenes de electrolitos, es esencial tratar la causa.

En la hiponatremia hipervolémica, como el exceso total de agua es mayor que el exceso total de sodio, la terapéutica debe ir dirigida a la restricción o eliminación mediante medicamentos o métodos depuradores del agua en exceso, aunque generalmente se responde mal a la terapéutica diurética, pues hay que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de la causa es fundamental.

En la insuficiencia cardíaca, la restricción de agua y sodio, sobre todo en las formas crónicas de hiponatremia, que son las que más se ven, es fundamental; la adición de un inhibidor de la enzima convertasa, con la concomitante disminución de la estimulación del sistema reninaangiotensina y de la producción de catecolaminas, será esencial en el tratamiento de la hiponatremia; también se han utilizado diuréticos y demeclociclina. En estos casos deben evitarse los diuréticos tiazídicos, ya que alteran los mecanismos de dilución urinaria y pueden empeorar la hiponatremia. La difícil pregunta de cuándo usar sodio en las hiponatremias hipervolémicas, tiene una respuesta muy controversial, pero en nuestra opinión, debe considerarse esta opción cuando:

- Hay serias manifestaciones neurológicas asociadas con la hiponatremia, una vez que se ha logrado un balance negativo y un control más o menos adecuado de la hipervolemia y del incremento del Na corporal total.
- Las pérdidas urinarias de sodio son elevadas, después de lograda una hemodinámica estable.

Las hiponatremias isovolémicas deben tratarse según su forma clínica y gravedad.

Complicaciones. Todo médico que se enfrente a los estados hiponatremicos, debe conocer, independientemente de las posibles complicaciones de las enfermedades causales y de los problemas que compartan la administración de agua y electrolitos en un paciente estable o inestable, los mecanismos de producción de una de las complicaciones más graves, invalidantes y mortales, por lo demás muy específica, en el manejo de los estados hiponatremicos, nos referimos a la llamada encefalopatía hiponatremica, también conocida como mielinólisis pontina central o síndrome de desmielinización cerebral.

Es conocido que una corrección agresiva demasiado rápida de una hiponatremia, una sobrecorrección o el mantenimiento prolongado de una hiponatremia, sobre todo cuando ello ocurre en el contexto de un alcoholismo crónico o una hepatopatía previa y desnutrición, puede causar el síndrome descrito por Adams y Mancall en 1959, llamado mielinólisis pontina central, caracterizado por muy variables manifestaciones clínicas neurológicas, que en sus estados más avanzados pueden llegar a la parálisis respiratoria central, cuadriplejía y coma irreversible (síndrome de *Locked-in*).

En un inicio se vinculó esta mielinólisis pontina central con la desnutrición, pero rápidamente pasó a considerarse la hiponatremia y los métodos para su corrección como factores causales; no obstante, al descubrirse las lesiones desmielinizantes y conocer que estas no eran exclusivas de la protuberancia, sino más bien raras en ellas, y que se localizaban también en los ganglios basales, sustancia blanca periventricular, tálamo, corteza cerebral y cerebelo, se evidenció la inconsecuencia del nombre de mielinólisis pontina central y se le comenzó a llamar encefalopatía hiponatremica. Las investigaciones han continuado y se han podido precisar algunos hallazgos, los cuales han hecho aparecer varias concepciones que no teníamos hasta hace muy poco tiempo, entre estas, las más importantes han sido:

- Se ha precisado el efecto inhibitor de las hormonas sexuales femeninas (estrógeno y progesterona) sobre la bomba Na-K ATPasa del astrocito, lo cual limita los mecanismos fisiológicos de adaptación para la regulación cerebral, ante la presencia de hiponatremia e hipoosmolaridad, contrario a lo que ocurre con las hormonas sexuales masculinas (testosterona).

- La frecuencia de encefalopatía hiponatrémica es incomparablemente más alta en mujeres con edades fértiles de la vida (premenopáusicas).
- La encefalopatía hiponatrémica se ve con mucha más frecuencia ante la existencia de hiponatremia asociada con hipoxemia cerebral, ya que la hipoxia altera la capacidad del cerebro para adaptarse a la hiponatremia.
- Algunos factores físicos como la relación entre tamaño cerebral/capacidad intracraneal, volumen del LCR, contenido de agua y electrolitos, intervienen de manera directa en los mecanismos regulatorios del volumen cerebral.
- Se han encontrado pacientes con encefalopatía hiponatrémica que nunca habían recibido tratamiento para ello, y otros con normonatremia o sin corrección rápida de la hiponatremia.

De todo lo anterior se infiere que no es tan simple, y resulta además erróneo, considerar solo la corrección rápida de una hiponatremia como el mecanismo causal de la encefalopatía hiponatrémica, cuyo nombre en el futuro debe tener una nueva nomenclatura; para su prevención y tratamiento se han enunciado las recomendaciones que aparecen en el cuadro 4.6.

La hiponatremia es causa, no bien apreciada, de incremento de la morbilidad y mortalidad del paciente crítico, razón por la cual el intensivista debe estar muy atento en la prevención, diagnóstico y tratamiento.

HIPERNATREMIA

Concepto. No es más que la elevación de las cifras de sodio sérico por encima de sus valores límites superiores normales (mayor que 145 mmol/L); puede clasificarse, según los valores del sodio, en:

- Ligera (Na entre 146 y 155 mmol/L).

- Severa (Na entre 156 y 175 mmol/L).
- Muy grave (Na por encima de 175 mmol/L).

Etiología y patogenia. Al igual que las hiponatremias podemos considerar las causas de las hipernatremias en función de cómo esté el contenido total de Na, además es oportuno señalar que las hipernatremias se ven con mucha menor frecuencia que las hiponatremias (Cuadro 4.7).

En los casos de hipernatremia siempre existirá una hiperosmolaridad plasmática, tanto medida como calculada; el mecanismo de la sed es el principal factor que intentaría compensar este trastorno, pero en el paciente grave, la regla es que este mecanismo no funcione de forma adecuada. Este trastorno puede ser atribuido a las siguientes causas, solas o combinadas:

- Ganancia de sales (sodio).
- Pérdida de agua hipotónica.
- Cambios del agua del LEC hacia el LIC (hiperglicemias).
- Cambios del Na de la célula por intercambio con el K (hiperpotasemia).

En las hipernatremias con Na corporal total bajo se reflejan, primariamente, las pérdidas del agua hipotónica por los riñones y/o el *tractus* gastrointestinal, con tendencia a cuadros de hipovolemia con todo su cortejo sintomático.

En presencia de los mecanismos de la sed intactos, un ligero incremento del Na sérico entre 4 y 5 mmol/L, sobre los niveles basales habituales, activa la sed en un paciente conciente; la ausencia de sed implicará un defecto en este mecanismo, causado por disfuncionamiento de los osmorreceptores o daño del centro cortical de la sed.

Cuando la hipernatremia es muy aguda o muy grave, los cambios osmolíticos ocurridos al salir agua de la célula cerebral hacia el LEC, provocan una abrupta

Cuadro 4.6. Medidas de prevención de la encefalopatía hiponatrémica

-
- Evitar o controlar bien la administración de líquidos hipotónicos en particular en la mujer premenopáusica
 - Medir periódicamente la osmolalidad, particularmente en los enfermos con riesgo (niños, mujeres premenopáusicas, existencia de hipoxemia)
 - No incrementar el Na sérico en más de 20 mmol/L/día
 - Evitar normalizar las cifras de Na en los primeros cinco días del tratamiento de una hiponatremia, muy especialmente en la mujer premenopáusica, en el alcohólico, el desnutrido y en pacientes con hepatopatía previa
-

Cuadro 4.7. Clasificación y causas de la hipernatremia

- Hipernatremia con Na corporal total bajo:
 - Pérdidas gastrointestinales:
 - Diarreas osmóticas
 - Uso de fórmulas enterales
 - Pérdidas renales:
 - Diuresis osmótica.
 - Hipernatremia con Na corporal total aumentado:
 - Uso de grandes cantidades de ClNa hipertónico
 - Aborto terapéutico con ClNa intraamniótico
 - Uso excesivo de HCO_3Na durante acidosis metabólica, paro cardiorrespiratorio e hiperpotasemia
 - Síndrome de Cushing (raro)
 - Procesos dialíticos con alto contenido de Na en el dialisado
 - Hipernatremias con Na corporal total normal:
 - Hiperventilación prolongada
 - Pérdidas de agua sin restitución adecuada
 - Estados febriles persistentes
 - Estados hipermetabólicos
 - Aporte excesivo de ClNa isotónico
 - Diabetes insípida central
 - Diabetes insípida nefrogénica
 - Estados hiperglicémicos
 - Líquidos impropios en procesos depuradores renales
 - Hiperpotasemia
-

deshidratación celular con contracción del cerebro, lo cual puede provocar desgarros de vasos meníngeos y hemorragia intracerebral, más acentuada o frecuente cuando la osmolaridad es mayor que 350 mosm/Kg. El desarrollo lento de una hipernatremia en más de 48 horas (crónico) es generalmente mejor tolerada y provoca menos signos y síntomas neurológicos, a causa de la capacidad del cerebro para regular su volumen, mediante un incremento en su contenido total de solutos; si en este momento, el tratamiento aplicado disminuye súbitamente la hiperosmolaridad del LEC, el gradiente osmótico causaría un cambio del agua hacia la célula cerebral, y provocaría edema cerebral.

Todo paciente con hipernatremia debe considerarse con un déficit en el aporte de agua, ya que normalmente la capacidad de absorber agua del *tractus* gastrointestinal es mucho mayor que la capacidad renal de excretarla.

La hipernatremia con Na corporal total elevado es la forma menos frecuente del trastorno y resulta muy

rara en el paciente de cuidados intensivos, a menos que la iatrogenia esté presente.

Las hipernatremias isovolémicas o con Na corporal total normal, provocadas por pérdidas de agua hipotónica o pura, rara vez ocasionan contracción de volumen; las causas más frecuentes de estos trastornos son la diabetes insípida y la hiperglicemia durante el coma hiperosmolar.

Manifestaciones y formas clínicas. Los signos y síntomas dependen más de la hiperosmolaridad que de la propia hipernatremia, y ello hace que los signos y síntomas neurológicos sean prominentes elevando la morbilidad y mortalidad, sobre todo en niños, en quienes con frecuencia deja secuelas neurológicas.

Las manifestaciones clínicas de la hipernatremia pueden ser divididas en neurológicas, cardiovasculares, renales y otras, según puede verse en el cuadro 4.8.

Esta lista de manifestaciones clínicas estará en dependencia de las características que acompañen a la

Cuadro 4.8. Manifestaciones clínicas de la hipernatremia

– Neurológicas:

- Sed
- Debilidad
- Letargia
- Estupor
- Coma
- Irritabilidad
- Convulsiones
- Déficit focal neurológico
- Hemorragia cerebral
- Deshidratación celular
- Edema cerebral
- Hiperreflexia osteotendinosa
- Espasticidad
- Movimientos musculares
- Respiración laboriosa

– Cardiovasculares:

- Hipotensión.
- Taquicardia
- Venas yugulares colapsadas
- Síncope

– Renales:

- Poliuria
- Oliguria
- Insuficiencia renal

– Otras:

- Lengua rugosa, roja y seca
- Rabdomiólisis
- Fiebre
- Piel roja
- Hipocalcemia

hipernatremia, tales como el estado de la volemia y del Na corporal total, la gravedad del trastorno en cuanto a los niveles de sodio y las formas clínicas relacionadas con el tiempo de desarrollo; estas pueden clasificarse en:

- Sobreagudas (menos de 12 horas).
- Agudas (de 12 a 48 horas).
- Crónicas (más de 48 horas).

Evaluación de los estados hipernatrémicos.

Ante el diagnóstico confirmado de una hipernatremia (Na por encima de 145 mmol/L) debe procederse de la manera siguiente:

- Medir y/o calcular la osmolaridad plasmática.

- Evaluar el estado del ACT y clasificarlo en hipovolémico con Na corporal total bajo, isovolémico con Na corporal total normal e hipovolémico con Na corporal total alto.
- Medir Na y K urinario en 24 horas.
- Medir volumen urinario en 24 horas.
- Medir osmolaridad urinaria.
- Clasificar la hipernatremia en ligera, severa y muy grave.
- Determinar la forma clínica, según tiempo de desarrollo o aparición.
- Con el análisis de los elementos anteriores hacer el diagnóstico causal de la hipernatremia.

La medición de la osmolaridad urinaria resulta útil para orientarnos hacia un grupo de diagnósticos causales, como se expresa en la figura 4.5.

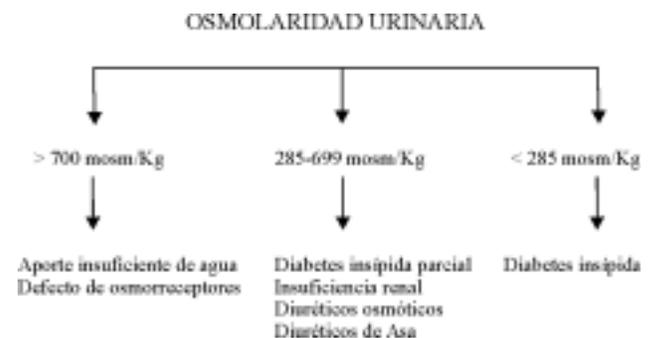


Fig. 4.5. Utilidad diagnóstica de la osmolaridad urinaria en las hipernatremias.

Tratamiento. Quizás el tratamiento de las hipernatremias sea menos complejo que el de las hiponatremias, pero tanto la morbilidad como la mortalidad de estos trastornos son altas, sin conocerse con exactitud si es el trastorno o la afección causal quien las provoca; no obstante deben seguirse un grupo de principios que enunciaremos de inmediato:

- Las formas severas y muy graves deben tratarse de inmediato para restaurar la osmolaridad a niveles no peligrosos (menos que 320 mosm/Kg) en las primeras 12 a 24 horas y evitando que en ese tiempo se normalice el sodio sérico.
- Las formas ligeras y crónicas deben corregirse de manera lenta, en un período entre 24 y 72 horas.
- Cuando coexista una hipovolemia, de inicio debe corregirse esta con CNa isotónico o hipotónico, a pesar del Na alto, hasta normalizar la tensión arterial y garantizar la perfusión hística, y una vez logrado

esto, proceder según veremos más adelante. Esta es la única situación en que se recomienda el ClNa ante una hipernatremia.

- Siempre que se conozca y se pueda, debe tratarse la causa del trastorno (insulina para la hiperglicemia, retiro de diuréticos osmóticos, etc.).
- La rápida corrección de una hipernatremia puede ser peligrosa, ya que puede ocasionar edema cerebral, convulsiones, daño neurológico permanente y muerte.
- En la hipernatremia hipervolémica, el objetivo terapéutico es remover el exceso de sodio y agua, con el uso de diuréticos tiazídicos, dextrosa al 5%, e incluso procedimientos dialíticos si hay alteraciones de la función renal.
- En la hipernatremia crónica, el Na no debe descender más de 0,7 mmol/L/hora o más del 10 % del Na medido en 24 horas, por lo cual se hace necesario medir el Na cada 4 horas.
- Nosotros utilizamos la dextrosa al 2,5 % como líquido intravenoso esencial para el aporte de agua en casos de no existir hiperglicemia, y de existir esta o hipovolemia usamos ClNa al 0,45 o 0,9 %.
- Las fórmulas que aplicamos para el tratamiento con agua de las hipernatremias son:

$$\text{Agua requerida (L)} = \frac{(\text{Na actual} - 1)}{\text{Na deseado}} \times \text{ACT}$$

$$\text{Agua requerida (L)} = \frac{\text{Diferencia de Na}}{\text{Na deseado}} \times \text{ACT}$$

A este volumen calculado deben añadirse las pérdidas insensibles calculadas más el volumen urinario de agua libre de electrólitos.

En el caso del volumen urinario de agua libre, esta afecta el Na sérico solo si las pérdidas urinarias de Na y K son diferentes de la concentración de Na medida, según la siguiente regla:

$$\begin{aligned} \text{Na}_U + \text{K}_U < \text{Na}_S &\longrightarrow \text{Na}_S \\ \text{Na}_U + \text{K}_U > \text{Na}_S &\quad \downarrow \text{Na}_S \end{aligned}$$

El cálculo de la excreción de agua libre de electrólitos (EALE) por la orina, se hace por las siguientes fórmulas:

$$\text{EALE} = V \left[1 - \frac{(\text{Na}_U + \text{K}_U)}{\text{Na}_S} \right]$$

$$\text{EALE} = V - \frac{(\text{Na}_U + \text{K}_U) \times V}{\text{Na}_S}$$

V: volumen de orina en 24 horas

Por ejemplo: se diagnostica una hipernatremia de 170 mmol/L en un paciente que tuvo una diuresis en las 24 horas de 2 000 mL, un Na_U de 70 mmol/L y K_U de 50 mmol/L; si el paciente pesa 70 Kg, qué cantidad de agua será necesario administrar para corregir la hiponatremia. Primero se calcula el agua requerida:

$$\text{ACT} = 60 \% \text{ del peso en Kg} = \frac{60 \times 70}{100} = 42 \text{ L}$$

$$\text{Agua requerida (L)} = \frac{(170 - 1)}{150} \times 42 = 0,13 \times 42 = 5,599 \text{ mL}$$

$$\text{Diferencia de Na} = \text{Na actual} - \text{Na deseado} = 170 - 150 = 20 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Agua requerida} = \frac{20}{150} \times 42 = 0,13 \times 42 = 5,599 \text{ mL}$$

$$\text{Na}_U = 70 \text{ mmol/L}$$

$$\text{K}_U = 50 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Na}_U + \text{K}_U = 70 + 50 = 120 \text{ mmol/24 horas} < 170 \text{ mmol/L de Na}_S$$

Al ser el valor del $\text{Na}_U + \text{K}_U$ menor que el Na_S , el volumen urinario de agua libre de electrólitos que se calcularía de la siguiente manera, debe añadirse al valor de agua requerida.

$$\text{EALE} = 2\,000 - \left(\frac{70 + 50}{170} \right) \times 2\,000 = 2\,000 - 1\,411 = 588$$

Si además calculamos las pérdidas insensibles (PI) a razón de 14 mL/Kg = 14 x 70 = 980 mL

De manera que el agua total requerida será:

$$\text{Agua requerida (5,599 mL)} + \text{PI (980)} + \text{EALE (588)} = 7\,167 \text{ mL}$$

Administramos el 50 % en las primeras 8 horas, el 30 % en las segundas 8 h y el 20 % restante en las terceras 8 horas, con un control cada cuatro horas del nivel del Na_S y la osmolaridad sérica y urinaria.

Se debe recordar que siempre que la fórmula del EALE sea positiva, este valor debe sumarse al agua requerida y a las pérdidas insensibles y siempre que sea negativa debe restarse.

HIPOCALIEMIA O HIPOPOTASEMIA

Concepto. Es definida como la existencia de una concentración plasmática de K por debajo de 3,5 mmol/L,

la cual puede concomitar con un K corporal total disminuido, normal o alto. La gravedad pudiera clasificarse de la siguiente manera:

- Ligera: K entre 2,6 y 3,5 mmol/L.
- Grave: K entre 1,6 y 2,5 mmol/L.
- Muy grave: K por debajo de 1,6 mmol/L.

Etiología y patogenia. Aunque este trastorno electrolítico es menos frecuente que la hiperpotasemia y que la hiponatremia, en el contexto de los cuidados intensivos se ve con relativa frecuencia en sus formas ligeras, mucho menos frecuente en sus formas graves y excepcionalmente en sus formas muy graves. Sus causas son múltiples y podemos agruparlas según aparece en el cuadro 4.9.

Las pérdidas gastrointestinales de K^+ son bastante frecuentes, aunque la hipopotasemia que tiene lugar por vómitos o aspiración nasogástrica no ocurre primariamente por el K perdido en las secreciones gástricas, ya que este es solo de 5 a 15 mmol/L, sino a causa de un incremento de las pérdidas renales de K, en las cuales están involucrados tres mecanismos:

- Las pérdidas de ácido gástrico (CIH) llevan a la alcalosis metabólica, la que hace que el K se mueva hacia el interior de las células, incluyendo las células tubulares renales.
- La alcalosis metabólica hace que se incremente el aporte de HCO_3^-Na al tubuli distal y el anión HCO_3^- aumenta la excreción urinaria de K^+ .
- Las pérdidas de líquido del sistema gastrointestinal provocan una contracción del volumen del LEC, lo cual estimula la liberación de aldosterona, a través del mecanismo renina-angiotensina-aldosterona.

Grandes cantidades de K^+ pueden ser perdidas directamente del *tractus* gastrointestinal inferior cuando hay diarreas, ya que el contenido de K^+ de las heces fecales puede alcanzar entre 40 y 70 mmol/L y, además, son ricas en Na^+ y HCO_3^- , los cuales, al perderse, son causantes de depleción de volumen del LEC y de acidosis, y ambos provocan pérdida de K^+ por la orina.

Casi todos los trastornos clínicamente importantes que se acompañan de pérdidas renales excesivas de potasio, se pueden relacionar con un aumento del paso de líquidos hacia el CCC en la nefrona distal, lo que disminuye el K intraluminal, aumenta el gradiente transtubular de K (GTTK) e incrementa la secreción tubular de K, lo cual, a su vez, acrecienta las pérdidas de K por la orina, y lleva a la hipopotasemia.

Los diuréticos osmóticos (manitol, urea, hiperglicemia) presentan una caliuressis notable, ya que

disminuye la reabsorción de líquidos y K, en el tubuli proximal y en la rama ascendente del Asa de Henle, con lo cual se aumenta el volumen de líquido que pasa al CCC y ello, unido al mayor aporte de K al CCC, incrementa la secreción de K y la caliuressis.

En el caso de los diuréticos cuyo sitio de acción son los tubulis proximales (furosemida, tiazídicos, mecuriales, acetazolamida, ácido etacrínico), la inhibición directa de la reabsorción de líquido y sodio que provocan, aumentan el paso o aporte de líquidos al CCC, promoviendo la caliuressis. Además, estos fármacos, con la excepción de la acetazolamida, ocasionan con frecuencia alcalosis metabólica, lo que incrementa el paso de K extracelular hacia el espacio intracelular, modificando el GTTK y facilitando la secreción tubular distal de K con la consiguiente caliuressis. Otro factor que se añade en la génesis de la hipocaliemia con el uso de diuréticos, es la posibilidad de contracción del LEC, la cual induce a un hiperaldosteronismo secundario, con aumento de la caliuressis, siempre y cuando el contenido de Na tubular no sea bajo.

En la acidosis tubular renal distal o tipo I, las alteraciones en la secreción de H^+ en el conducto colector afectan la capacidad de disminuir el pH urinario (no desciende por debajo de 5,5 aun en presencia de acidosis metabólica severa) incluso con el uso de furosemida; la hipocaliemia se ve, fundamentalmente, cuando hay defectos en la permeabilidad al H^+ , en el conducto colector (muy permeable), en cuyo caso el pH urinario, con y sin el uso de furosemida, será mayor que 5,5, con independencia del nivel del pH sanguíneo, y la PCO_2 urinaria será mayor que 65 mm de Hg.

Por el contrario, cuando existe un defecto secretorio (baja velocidad de secreción de H^+ en el conducto colector), el pH urinario será mayor que 5,5 con o sin furosemida e independiente del pH sanguíneo, la PCO_2 urinaria será menor que 50 mm de Hg, la hipocaliemia resultará más severa, ya que la reabsorción de Na^+ en el conducto colector estará acompañada por secreción de K^+ , más que por secreción de H^+ .

Entre las causas más conocidas de ATR distal de permeabilidad está la administración de anfotericin B, y entre las de ATR distal secretorias, la deficiencia de anhidrasa carbónica tipo II, las mutaciones en las proteínas transportadoras de aniones (AE_1) y la deficiencia de ATPasa transportadora de protones en el conducto colector (síndrome de Sjögrem). Otros subtipos de ATR distal, como los que tienen anormalmente bajo el voltaje del conducto colector, nunca aparecen con hipocaliemias.

Cuadro 4.9. Causas de la hipopotasemia

- Disminución en el aporte dietario de K^+ :
 - No adición de suficientes cantidades de K^+ en la dieta oral o en los líquidos endovenosos
 - Inanición
 - Dieta sobre la base de té y tostadas
 - Alcoholismo

 - Pérdidas gastrointestinales de K^+ :
 - Aspiración nasogástrica mantenida
 - Vómitos incoercibles
 - Diarreas abundantes
 - Abuso crónico de laxantes
 - Adenoma vellosos del colon
 - Tránsito gastrointestinal rápido
 - Drenajes intestinales
 - *Bypass* del intestino delgado
 - Fístulas del intestino delgado
 - Síndrome de malabsorción

 - Pérdidas renales de K^+ :
 - Uso prolongado de diuréticos (tiazídicos, furosemida, acetazolamida, etc.)
 - Daño tubular renal por nefrotoxinas (aminoglucósidos, anfotericin β , ciclosporinas, etc.)
 - Incremento de pérdidas renales de Mg
 - Acidosis tubular renal proximal
 - Fase diurética de insuficiencia renal aguda
 - Diuresis osmótica durante la hiperglicemia
 - Hiperaldosteronismo primario y secundario:
 - Adenoma suprarrenal
 - Síndrome de Bartter
 - Síndrome de Liddle
 - Administración prolongada de esteroides
 - Síndrome de Cushing
 - Tumores productores de ACTH
 - Parálisis periódica hipopotasémica
 - Grandes dosis de penicilina

 - Cambios de K^+ desde el LEC hasta el LIC:
 - . Alcalosis metabólica
 - . Tratamiento con insulina y glucosa
 - . Uso de β -agonistas
 - . Intoxicación por bario
 - . Intoxicación por vitamina B12
 - . Leucemias
-

En la acidosis tubular renal proximal o tipo II existe una alterada reabsorción proximal de HCO_3^- (disminución) que aumenta el aporte de este anión al conducto colector en niveles por encima de su capacidad de reabsorción. De manera que una acidosis tubular renal proximal debe sospecharse ante una significativa bicarbonaturia (pH urinario mayor que 6,5) en presencia de un HCO_3^- plasmático bajo; en estos casos, la PCO_2 urinaria será mayor que 65 mm de Hg. Las causas principales son el síndrome de Fanconi, nefropatía por mieloma de cadenas ligeras, nefrotoxinas y enfermedades genéticas.

En el hiperaldosteronismo se aprecia un incremento de la reabsorción del Na, lo cual tiende a acrecentar el volumen del LEC, aumenta el filtrado glomerular y provoca la disminución de la reabsorción tubular proximal de líquido con el consiguiente aumento del flujo de líquidos al CCC, además, como ya hemos visto, se incrementa la secreción tubular distal de K y aparece caliusis e hipopotasemia.

El síndrome de Bartter, visto en niños y jóvenes, se caracteriza por debilidad muscular, tetania, ausencia de hipertensión o edema, hiperplasia yuxtaglomerular con hiperreninemia e hiperaldosteronismo, en el contexto de incrementadas pérdidas renales de K e hipopotasemia.

El síndrome de Liddle, descrito en Alabama en 1963, se distingue por una hipertensión arterial dominante autosómica, muy severa, asociada con manifestaciones cardiovasculares con hiporreninemia e hiperaldosteronismo primario, que se acompaña de hipocaliemia.

Cualquier situación que provoque una disminución del volumen del LEC, tiende a reducir el aporte de líquidos al CCC y esto activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca, a causa del incremento secundario de la aldosterona, un incremento en la reabsorción del Na y una disminución en la reabsorción de K, lo cual lleva a la caliusis aumentada.

El uso de grandes dosis de penicilina o carbenicilina, común en el paciente grave, se asocia con frecuencia a caliusis aumentada e hipopotasemia, y se cree que ello sea debido a la exagerada excreción de iones no reabsorbibles (penicilina o carbenicilina).

De manera global, puede inferirse que como el riñón es el órgano clave en la homeostasis del K, cualquier anormalidad de este electrólito en sangre debe relacionarse con su velocidad de excreción urinaria, lo cual dependerá de la velocidad del flujo urinario, así como de la secreción y posterior excreción de K^+ a nivel del CCC.

La velocidad de flujo en el CCC es directamente proporcional a la velocidad de excreción de osmoles,

cuando existe la HAD, de manera que la velocidad de flujo mínimo estimada en el CCC puede ser calculada dividiendo la velocidad de excreción osmolar por la osmolalidad del líquido en el CCC (igual a la osmolalidad plasmática, siempre y cuando la HAD esté actuando), es decir que si se excretan 300 mosm en un paciente con una osmolalidad plasmática de 300 mosm/Kg de H_2O , al dividirlos nos dará 1 L de líquido en el CCC, y cualquier disminución en la velocidad del flujo en el CCC implicará una caída en la velocidad de excreción urinaria de K^+ ; lo contrario ocurre cuando aumenta la velocidad de flujo en el CCC.

La evaluación semicuantitativa de $[\text{K}^+]$ en el CCC requiere la corrección de $[\text{K}^+]$ en la orina para la cantidad de reabsorción de H_2O en el conducto colector medular (CCM), lo cual puede ser obtenido dividiendo el K_u por el cociente de $\text{osm}_u/\text{osm}_p$ (ya que la osmolalidad del líquido del CCC es igual a la osmolalidad plasmática cuando la HAD actúa).

$$\text{K}^+(\text{CCC}) = [\text{K}_u/\text{osm}_u/\text{osm}_p]$$

Con esto podemos calcular el GTTK, para el cual existen valores esperados en situaciones de hipocaliemia o hipercaliemia, con secreción normal de K^+ en el CCC, es decir, de causas no renales; este valor oscila entre 2 y 10, y se halla mediante la siguiente fórmula:

$$\text{GTTK} = \frac{\text{K}^+(\text{CCC})}{\text{K}^+p}$$

De manera que si el GTTK obtenido es menor que 2, se corresponderá con hipocaliemia y si es mayor que 10 con hipercaliemia; ello nos obliga a analizar qué ocurre en los canales iónicos de CCC, en particular la reabsorción de Na^+ y Cl^- en este segmento de la nefrona.

Si hay valores altos de GTTK en un estado hipocaliémico, esto implicará un voltaje negativo inusualmente alto en la luz del CCC, y ello será el producto de una reabsorción rápida de Na^+ a ese nivel, lo cual puede acompañarse de un volumen de LEC elevado con Na^+ y Cl^- urinarios bajos, o una reabsorción lenta de Cl^- , acompañada de un volumen del LEC contraído con Na^+ y Cl^- urinarios normales.

Manifestaciones clínicas. El cuadro clínico de la hipopotasemia primariamente resulta de una aumentada irritabilidad celular y debilidad muscular. Sus signos y síntomas son más comunes con las alteraciones agudas en los niveles séricos de K^+ que con las alteraciones crónicas. Las manifestaciones cardíacas están consideradas entre las más graves de la hipocaliemia,

ya que se hiperpolariza el PMR, aumenta la duración del potencial de acción (PA) y también el período refractorio (PR), y al ser más duradera la prolongación de este que la del PA, ocurrirán arritmias de reentrada,

las cuales serán facilitadas también por el retardo en la velocidad de conducción y por el aumento de la automaticidad. Las principales manifestaciones clínicas de la hipopotasemia pueden verse en el cuadro 4.10.

Cuadro 4.10. Manifestaciones clínicas de la hipopotasemia

– Cardiovasculares:

- Arritmias simples y graves
- Taquicardias graves
- Trastornos de conducción
- Potenciación del efecto tóxico de la digital
- Hipotensión postural
- Disminución de la contractilidad
- Depresión de segmento ST, onda U, T planas, QRS ancho, bloqueos auriculoventriculares

– Neuromusculares:

- Hiporreflexia
- Debilidad muscular generalizada
- Depresión respiratoria de origen muscular
- Mialgias
- Calambres
- Rabdomiólisis
- Contusión
- Depresión de la conciencia
- Dificulta el destete de la ventilación mecánica

– Renales:

- Diabetes insípida nefrogénica
- Disminución de la peristalsis uretral
- Aumento de la producción de amonio
- Disminución de la filtración glomerular
- Pérdidas urinarias de fosfatos
- Defectos de la acidificación urinaria
- Nefropatía hipopotasémica
- Atonía vesical

– Gastrointestinales:

- Disminución de la motilidad intestinal (íleo paralítico)
- Anorexia
- Náuseas
- Vómitos
- Constipación

– Metabólicas:

- Frecuentemente asociadas con alcalosis metabólica
 - Disminuye la síntesis proteica
 - Disminuye la síntesis de carbohidratos
 - Intolerancia a la glucosa
 - Frecuentemente asociadas con trastornos del Mg, P y Ca
-

Para confirmar el diagnóstico es necesario medir el K en plasma, preferiblemente con electrodos iónicos específicos y, en general, tener una monitorización continua de la señal electrocardiográfica en pacientes con riesgo.

Evaluación de los estados hipopotasémicos.

Ante un diagnóstico confirmado de hipopotasemia (K^+ menor que 3,5 mmol/L) debe procederse de la manera siguiente (Fig. 4.6):

- Determinar si es una hipopotasemia ligera, grave o muy grave, por las cifras de K^+ en plasma o si está acompañada por signos y síntomas cardiovasculares graves.
- Medir el K_u y las osmolalidades plasmáticas y urinarias para calcular el GTTK.
- Medir los valores plasmáticos de Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} y P.
- Evaluar el estado del equilibrio ácido-básico.
- Valorar el estado del volumen del LEC y la tensión arterial.
- Calcular la renina plasmática y la aldosterona.
- Medir el cloro urinario.
- Analizar, con los datos anteriores, las causas probables de la hipopotasemia, para lo cual puede usarse el algoritmo de la figura 4.6.

Como la hipocaliemia puede ser provocada por una velocidad de flujo alto en el CCC o por una alta concentración de K^+ en el CCC, la determinación del mecanismo que predomina puede ayudar a analizar la causa primaria de la hipopotasemia.

Si predomina la velocidad de flujo alta en el CCC, medimos la brecha osmolar, si esta es menor de 10 mosm/Kg de H_2O , las causas pueden ser un excesivo aporte de

CINA, o el uso de diuréticos tales como furosemida, tiazidas e inhibidores de la anhidrasa carbónica; si por el contrario, la brecha osmolar es mayor que 10 mosm/Kg de H_2O , debe evaluarse la presencia en sangre de hiperglicemia, manitol o urea.

En el caso que predominen las altas concentraciones de K^+ en el CCC (mayor que 15 mmol/día), debe evaluarse el estado del volumen del LEC; si este es normal estará predominando una rápida reabsorción de Na^+ en el CCC y sus probables causas serían un aldosteronismo primario, un aldosteronismo remediable por glucocorticoides, un síndrome de Liddle o toxicidad renal del anfotericin B. Si el volumen del LEC está bajo, predominará la reabsorción lenta de Cl^- en el CCC, y las causas más probables serían un síndrome de Bartter, un síndrome de Gitelman, depleción de Mg, bicarbonaturia o aporte bajo de Cl^- al CCC.

Tratamiento. En el manejo terapéutico de las hipocaliemia debemos considerar cuatro aspectos básicos con sus consecuencias e implicaciones terapéuticas, estos son:

- Necesidad de medidas de emergencia: en todos aquellos pacientes con el K^+ sérico por debajo de 2,5 mmol/L y muy en especial por debajo de 1,5 mmol/L, o en los cuales aparecen arritmias agudas causadas por la hipocaliemia, que pueden provocar la muerte, la administración de K^+ debe ser agresiva, hasta tanto se logren cifras de K^+ por encima de 2,5 mmol/L o se supriman las arritmias graves. Para ello se recomienda administrar el K^+ directamente en una vena central, utilizando entre 3 y 6 mmol en 1 min, lo cual puede repetirse 10 min después si

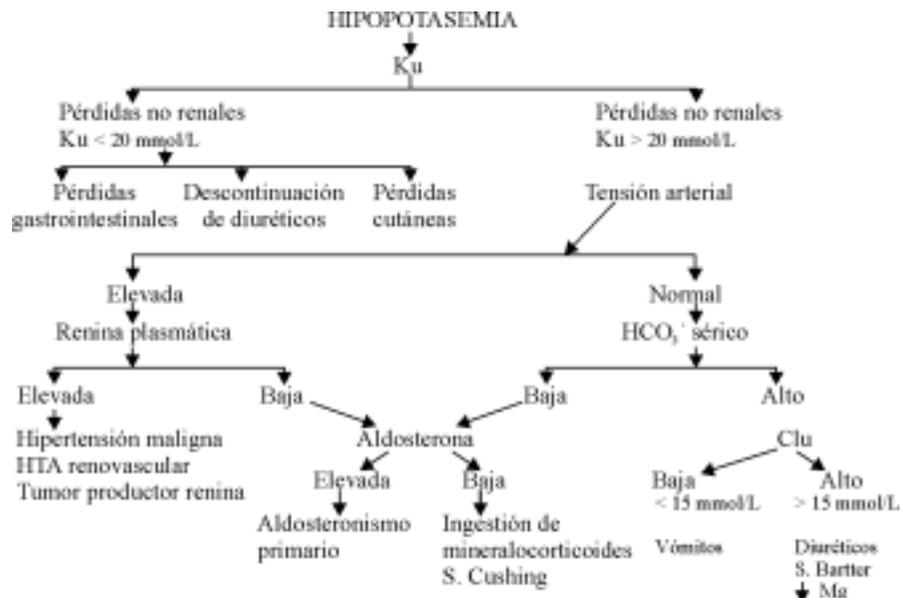


Fig. 4.6. Evaluación de la hipopotasemia.

persiste la arritmia grave o si al determinar nuevamente el K^+ este se encuentre por debajo de 1,5 mmol/L; es decir, se busca de forma rápida elevar el nivel del K^+ en 2 mmol/L, lo que no siempre se logra con esta dosis, ya que el volumen del líquido intersticial es cinco veces mayor que el volumen plasmático.

No obstante, si no se ha logrado ascender el K^+ a una cifra mayor que 2,5 mmol/L, se comenzará el tratamiento con cifras de K^+ entre 1,6 y 2,6 mmol/L sin arritmias graves acompañantes. Se recomienda una infusión de K^+ de 1 mmol/min diluido en solución salina al 0,9 % en los primeros 30 min, por vena central y, al terminarla, redosificar el K^+ ; si ya se encuentra en valores por encima de 2,5 mmol/L, se debe continuar con una reposición más lenta usando la fórmula:

$$\text{Ion normal} - \text{Ion patológico} \times 39 = K^+ \text{ suplementario} + \text{necesidades diarias}$$

La cifra resultante se pasará en las próximas 24 horas con determinaciones seriadas del K^+ en sangre y teniendo en cuenta que todo el K^+ administrado en el tratamiento de 24 horas reúne los siguientes requisitos:

- No pasar más de 40 mmol/L de K^+ en 1 hora.
 - No pasar más de 200 mmol/L de K^+ en 24 horas.
 - No pasar más de 6 mmol/L de K^+ directo en vena.
- Evaluar las implicaciones terapéuticas de la respuesta renal a la hipocaliemia. Al hacer esta valoración debemos tener en cuenta que estamos evaluando la orina en el momento que detectamos la hipocaliemia y no toda la orina que ha sido excretada para provocar esta.

En todas estas situaciones, en las que es necesario administrar K^+ de forma agresiva, el peligro mayor es ocasionar una hipercaliemia y, por tanto, debe tenerse una monitorización periódica de la electrocardiografía y de los niveles séricos de K^+ , sin olvidar que los factores de mayor riesgo para esta temida complicación son la presencia de diabetes mellitus, acidemia, ATR, así como ingestión de antiinflamatorios no esteroideos y de inhibidores de la enzima convertasa, de b-bloqueadores y de diuréticos ahorradores de K^+ .

No obstante, los cálculos de la velocidad de flujo y de la concentración de K^+ en el CCC, como mecanismos renales en la producción y mantenimiento de la hipocaliemia, tendrán importantes elementos de diagnóstico, como ya hemos visto, y también algunas consideraciones terapéuticas.

En el caso de altas velocidades de flujo en el CCC, los diuréticos y la presencia de osmoles orgánicos o el exceso de ClNa son las causas principales, y se hace evidente que es necesario suprimir los diuréticos, controlar la hiperglicemia y restringir el Na como parte del tratamiento de la hipocaliemia.

Cuando predomina el incremento de la secreción tubular de K^+ a pesar de una hipocaliemia, los $CeNa^+$ estarán más abiertos, habrá tendencia a la expansión del volumen del LEC, con baja actividad de la renina plasmática y tendencia a la hipertensión arterial dependiente de volumen, de manera que estaría indicado bloquear los $CeNa^+$ con diuréticos ahorradores de K^+ , los que a su vez ayudarían a resolver la posible expansión del volumen del LEC existente.

La espironolactona, triamterene y amiloride son los agentes de elección para frenar la reabsorción rápida del Na^+ en el CCC, en dosis de 25 mg, entre una y cuatro veces/día; 50 mg, entre una y cuatro veces/día y 5 mg, entre una y dos veces/día por vía oral, respectivamente.

Cuando, a pesar de una secreción aumentada de K^+ en el CCC, predomina la reabsorción lenta de Cl^- , a causa de un mayor aporte de Na^+ y Cl^- al CCC y una disminución de la permeabilidad de la membrana luminal al Cl^- , lo cual provocará una contracción del volumen del LEC, acompañado de una hiperreninemia, estos pacientes no conservarán bien el Na^+ y Cl^- , a pesar de la contracción de volumen, y tampoco harán hipertensión arterial a causa de la hipovolemia, que tiende a equilibrar los efectos vasopresores del incremento de la angiotensina II.

En estos casos es necesario corregir la posible hipovolemia, y usar pequeñas dosis bien controladas de inhibidores de la enzima convertasa.

- Implicaciones terapéuticas de los factores que cambian el K^+ extracelular hacia el espacio intracelular: aunque la mayoría de estos factores no provocan una hipopotasemia, durante la presencia de ella, por otras causas, puede perpetuarse y, por ello, es necesario tenerlas en cuenta ante estas situaciones.

- La alcalosis metabólica provoca un pequeño paso del K^+ al interior de la célula, pues es más importante su acción kaliurética por el aporte de ion HCO_3^- al CCC, por tal motivo debe evaluarse su corrección con ClK en caso de ser causada por pérdidas gastrointestinales, y suprimir los diuréticos y esteroides si constituyen mecanismos causales.
- La administración de insulina y la insulinemia estimulan directamente el paso del K^+ hacia el in-

terior de la célula del músculo esquelético y el hígado, por lo cual, como es recomendado en cualquier situación, debe evitarse su incremento en sangre en la hipopotasemia. También debe evitarse, siempre que sea posible, el uso de soluciones dextrosadas, ya que ello incrementa la liberación de insulina por el páncreas y hace pasar el K^+ hacia el interior de la célula; por esta misma razón deben controlarse los estados hiperglicémicos.

- Los estimulantes β -adrenérgicos provocan también el paso del K^+ hacia el interior de la célula mientras se estén utilizando.
 - La hipomagnesemia causa y perpetúa la hipocaliemia al favorecer el paso del K^+ hacia el interior de la célula, de manera que para lograr una homeostasis adecuada deberán corregirse simultáneamente la hipomagnesemia y la hipopotasemia.
- Evaluar el aporte o ingestión de K^+ : la reposición del K^+ por vía oral es más efectiva, más fisiológica y menos peligrosa que la que se hace por vía parenteral; en las hipopotasemias ligeras, con vía oral expedita, es la ruta de administración recomendada, y una ingestión inadecuada de K^+ puede provocar y perpetuar la hipocaliemia. Es necesario ingerir diariamente entre 75 y 100 mmol de K^+ , y para ello se debe comer alimentos ricos en K^+ , tales como, plátano fruta y otras frutas tropicales.
- Otras consideraciones de importancia en la terapéutica:
- La hipopotasemia asociada con el uso de la digital y, sobre todo, si se acompaña de hipercalcemia e hipomagnesemia, aumenta la toxicidad de la digital y, por tanto, deben corregirse rápidamente los trastornos electrolíticos, si no puede suspenderse esta.
 - Cuando la hipopotasemia concomite con hipofosfatemia es recomendable el tratamiento con fosfato de potasio.
 - En casos de hipopotasemia y acidosis, tratar primero esta y después el trastorno electrolítico.

HIPERCALIEMIA O HIPERPOTASEMIA

Concepto. Es definida como la existencia de una concentración plasmática de K^+ por encima de 5,5 mmol/L, la cual, en función de sus valores, puede clasificarse cuando su producción no es aguda en:

- Ligera: K^+ entre 5,5 y 7,0 mmol/L.
- Grave: K^+ entre 7,1 y 8,5 mmol/L.
- Muy grave: K^+ mayor que 8,5 mmol/L.

Etiología y patogenia. Aunque se ha reportado una incidencia de hiperpotasemia entre el 1,2 y el 10 % de los ingresos hospitalarios, en nuestra experiencia, a pesar de ingresarse múltiples personas con afecciones causales, la hiperpotasemia en terapia intensiva se ve en menos del 0,5 % de los pacientes ingresados; las medidas de prevención y el estrecho monitoreo de K^+ hacen que esta complicación sea ya una rareza, incluso cuando se ingresan pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica, por lo demás, la causa principal de la hiperkaliemia.

Las principales causas del trastorno pueden verse en el cuadro 4.11.

En los procesos pseudohiperkaliémicos ocurre una liberación de K^+ , a partir de los elementos celulares demasiado elevados o con trastornos funcionales, durante el proceso de la coagulación. Normalmente, las diferencias de concentración entre el K^+ sérico (suero) y el plasmático es de 0,2 a 0,4 mmol/L, pero ante una pseudohiperkaliemia, esta diferencia se incrementa notablemente y es diagnóstica.

La insuficiencia renal aguda y la crónica son las causas principales de hiperkaliemia en el paciente hospitalizado, ocasionadas por nefritis intersticial y necrosis tubular aguda, y agravadas por un catabolismo exagerado en situaciones de cirugía, estrés o uso de esteroides, lo cual lleva al daño o lesión del tubuli distal y del CCC. Todo ello condiciona una disminución del flujo de líquidos y de aporte de Na^+ al CCC, con la consiguiente disminución de la secreción tubular de K^+ ; sin embargo, para ver una hiperkaliemia en un paciente con insuficiencia renal, la velocidad de filtración glomerular debe caer por debajo de 15 mL/min o tener asociado un hiperaldosteronismo importante, en cuyo caso se producen bajos niveles de renina circulante (hipoaldosteronismo-hiporeninémico).

La enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal crónica, evoluciona con más frecuencia con la hiponatremia que con la hiperkaliemia, a causa de la deficiencia combinada de mineralocorticoides y glucocorticoides. Hoy en día, la atrofia idiopática, posiblemente de origen autoinmune, es la causa principal de este desorden, mientras que la tuberculosis adrenal ha pasado a un segundo plano.

El llamado síndrome de hipoaldosteronismo hiporeninémico, revisado por DeFronzo, en 1980, es, por lo general, visto en pacientes con edad avanzada (mayores de 65 años), diabéticos o con nefritis intersticial, y solo aproximadamente el 25 % tienen manifestaciones clínicas de hiperkaliemia; la acidosis metabólica se ve en el

50 % de los casos, pero no es habitual la pérdida de sales, por lo que su existencia provoca que se evalúe la presencia de la enfermedad de Addison, ya que aunque estos pacientes tienen un defecto parcial en la secreción de aldosterona, los niveles de esta son suficientes para

mantener la homeostasis del Na^+ . Del 70 al 80 % de estos enfermos presentan una insuficiencia renal crónica ligera o moderada.

Ante la presencia de este síndrome debe evaluarse la existencia de glomeruloesclerosis diabética, uropatía

Cuadro 4.11. Causas de hiperpotasemia

– Seudohiperpotasemia:

- Exceso de leucocitos (por encima de 100 000 por mm^3)
- Exceso de plaquetas (por encima de 1 000 000 por mm^3)
- Esferocitosis hereditaria (aumento en la fragilidad de los eritrocitos)
- Acantocitosis (anormalidad de la membrana del eritrocito)
- Defectos enzimáticos del eritrocito

– Inadecuada excreción de K^+ :

- Insuficiencia renal aguda y crónica
- Insuficiencia adrenal
- Enfermedad de Addison
- Hiperaldosteronemia-hiporeninemia
- Trasplante renal
- Seudohipoaldosteronemia
- Diuréticos ahorradores de K^+

– Incremento de los aportes de K^+ (exógenos o acidógenos):

- Transfusiones masivas de sangre
- Dietas hiposódicas
- Rabdomiólisis
- Quemaduras extensas
- Lesiones por aplastamiento
- Lisis tumoral posquimioterapia
- Hemólisis intravenosa
- Sangramiento digestivo masivo
- Posliberación de isquemia prolongada

– Cambios del K^+ , desde dentro de la célula hacia fuera:

- Déficit de insulina
- Uso de betabloqueadores
- Ejercicio intenso
- Parálisis periódica hipercaliémica
- Succinilcolina

– Drogas inhibitoras del eje reninaangiotensina-aldosterona:

- Inhibidores de las prostaglandinas
 - Betabloqueadores
 - Inhibidores de la enzima convertasa
 - Pentamidina
 - Ciclosporina
 - Trimetoprim
 - Heparina
-

obstructiva, sickleemia o manifestaciones renales de un lupus eritematoso. Aunque no se conocen bien los mecanismos, la causa de la aldosterona en estos pacientes se ha asociado con una baja secreción de renina.

La hipercaliemia durante el trasplante renal ha sido asociada con rechazo a este en los tres primeros meses.

Se han descrito los pseudohipoaldosteronismos en pacientes que presentan disminuida su secreción renal de K^+ con hipercaliemia y manifestaciones clínicas de hipoaldosteronismo, pero con niveles medidos de la hormona, normales o altos, y el trastorno no es corregido con mineralocorticoides.

Los diuréticos ahorradores de K^+ pueden causar una hipercaliemia grave, si se administran de forma prolongada a pacientes con déficit de aldosterona, a causa de su capacidad de disminuir la secreción de K^+ en el CCC.

El aumento del aporte de K^+ , de causa exógena o endógena, provocará hipercaliemia, principalmente cuando concommita con alteraciones en el manejo renal de K^+ , en el eje renina-angiotensina-aldosterona o en el metabolismo extrarrenal del ion, en pacientes con edad avanzada y diabéticos.

El daño hístico causado por rhabdomiólisis, grandes quemaduras y lesiones de aplastamiento, pueden causar muerte celular y rápida liberación del K^+ intracelular hacia el LEC, lo que lleva a una marcada hipercaliemia.

Como la mayor parte del K^+ corporal total se encuentra en el LIC, cualquier paso de este al LEC, donde solo hay el 2 % de K^+ corporal, puede provocar una hipercaliemia, y en tal sentido la declinación de los niveles sanguíneos de insulina, por inhibición de la secreción, por infusión de somatostatina u otras causas, así como la hipertonicidad pueden causar el paso del K^+ intracelular al LEC.

De igual forma, los agonistas β_2 adrenérgicos estimulan el consumo de K^+ en los tejidos extrarrenales, y el uso de los bloqueadores de los receptores β (particularmente los β_2) tienen un efecto contrario y causan un deterioro de la tolerancia al K^+ extrarrenal, lo que puede llevar al incremento del K^+ sérico.

La parálisis hipercaliémica periódica es un desorden autosómico dominante caracterizado por ataques periódicos de parálisis e hiperpotasemia en individuos con funciones renal, pancreática y adrenal normales, y que puede ser precipitada por la administración de K^+ , la exposición al frío o los ejercicios; durante los ataques, el K^+ pasa del LIC al LEC modificándose la relación K_i/K_e , lo cual altera el potencial de membrana y causa la parálisis.

Un grupo de drogas, al inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona puede causar hipercaliemia; los

inhibidores de la prostaglandina inhiben tanto la renina como la aldosterona, y de igual forma el propranolol usado en la hipertensión inhibe la secreción de renina y, con posterioridad, los niveles de angiotensina y aldosterona.

Los inhibidores de la enzima convertasa pueden provocar hipercaliemia, con mayor probabilidad en los enfermos con insuficiencia renal, uso de betabloqueadores, aumento de la tonicidad del plasma y presencia de estenosis de la arteria renal.

Manifestaciones clínicas Sus manifestaciones clínicas dependen, fundamentalmente, del incremento de la excitabilidad eléctrica de la membrana celular neuromuscular y de los efectos tóxicos sobre el corazón del incremento de las cifras de K^+ , que son, por lo demás, las causantes principales de la morbilidad y mortalidad ante la presencia de este trastorno. Las principales manifestaciones clínicas aparecen en el cuadro 4.12.

Evaluación de los estados hiperpotasémicos. Ante el diagnóstico confirmado de hipercaliemia (K^+ mayor que 5,5 mmol/L), deben darse los pasos siguientes:

- Determinar el grado de la hipercaliemia (ligera, grave y muy grave) según las cifras del K^+ sérico, así como la agudeza o no del ascenso del K^+ y las manifestaciones electrocardiográficas que está provocando.
- Medir el K^+ y las osmolalidades plasmática y urinaria para calcular el GTTK.
- Precisar los valores plasmáticos de Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} y P.
- Evaluar el estado del equilibrio ácido-básico.
- Valorar el estado del volumen del LEC.
- Medir la renina plasmática y la aldosterona.
- Analizar, con los datos anteriores, la causa probable de la hiperpotasemia.

Un bajo GTTK (mayor que dos) en un paciente hipercaliémico, puede ser provocado por una baja excreción de K_u , en relación con el estado hipercaliémico (menor que 150 mmol de K_u /día) y ello provocará una disminución de la electronegatividad en el CCC; si existe una reabsorción lenta de Na^+ , predominará o puede encontrarse una disminución o contracción del LEC, con un Na^+ y Cl^- urinarios normales; por el contrario, si al nivel del CCC predomina una reabsorción rápida de Cl^- , habrá tendencia a la expansión del LEC, y el Na^+ y el Cl^- urinarios estarán bajos; entonces, mediante el análisis clínico, se deberán tomar las medidas que correspondan.

La presencia o no de anomalías electrocardiográficas agudas ante una hipercaliemia, determinará la necesidad o no de un tratamiento de emergencia, salvador de la vida, lo cual será visto más adelante.

Cuadro 4.12. Manifestaciones clínicas de la hipercaliemia

– Trastornos neuromusculares:

- Astenia progresiva
- Parestesias de brazos y piernas
- Diparesias y cuadriparesias
- Parálisis flácida
- Normorreflexia o hiporreflexia
- Alteraciones de pares craneales (muy raras)
- Trastornos de sensibilidad superficial y profundas

– Electrocardiográficas:

- K^+ entre 5,5 y 6,0 mmol/L: T altas picudas, de base estrecha en tienda de campaña
 - K^+ entre 6,0 y 7,0 mmol/L: aumento del PR, ensanchamiento del QRS
 - K^+ entre 7,0 y 8,0 mmol/L: mayor aumento del PR y ensanchamiento del QRS, aplanamiento de ondas P, por alteraciones de la conducción auricular
 - K^+ mayor que 8,0 mmol/L: cesa la conducción auricular y desaparece la onda P, se ensancha aún más el QRS y se une a la onda T, produciendo una onda sinusal que se confunde con taquicardia ventricular. Aparece fibrilación ventricular o asistolia
-

Tratamiento. El tratamiento de la hipercaliemia depende de tres factores:

- La severidad y agudeza del trastorno.
- La presencia o ausencia de síntomas cardiacos y neuromusculares.
- La causa de la hipercaliemia.

Si la concentración de K^+ sérico se eleva de forma aguda por encima de 6,0 mmol/L, o si existen cambios electrocardiográficos causados por la elevación del K^+ sérico o signos y síntomas neuromusculares, el tratamiento debe considerarse como una emergencia médica y habrá que disminuir los niveles de K^+ sérico en menos de 10 min. Esta terapia aguda de la hipercaliemia puede dividirse en cuatro aspectos generales que incluyen medidas para:

- Antagonizar los efectos de la hipercaliemia sobre la membrana celular.
- Promover la traslocación del K^+ hacia el LIC.
- Eliminar parte del K^+ corporal total (K^+_{CT}).
- Revertir la causa específica de la hipercaliemia.

La primera medida consiste en antagonizar los efectos de la hipercaliemia sobre la membrana celular del músculo cardiaco, y así evitar la aparición de arritmias graves que pueden provocar la muerte del paciente; para ello, la medida específica consiste en el aporte de calcio.

El gluconato y el cloruro de calcio vienen en ampulas de 10 mL al 10 %, es decir que cada ampula tiene 1 g de la sal y como el Ca^{++} no tiene efecto sobre el potencial de membrana en reposo, pero sí sobre el potencial umbral, que es el responsable de la excitabilidad ventricular, al aumentar este y restaurar la diferencia normal entre el potencial de membrana en reposo y el potencial umbral, se logra revertir el bloqueo de despolarización que ocurre con la hipercaliemia y se evita así las graves arritmias cardiacas potencialmente letales.

La administración intravenosa de 1 a 2 g de gluconato o cloruro de calcio tiene un comienzo de acción inmediato (de 1 a 3 min), que puede persistir aproximadamente de 30 a 60 min; si no hay respuesta a la dosis inicial, esta puede repetirse en 5 o 10 min, pero si tampoco hay respuesta es muy improbable que otras dosis hagan algún efecto positivo. Esta medida terapéutica debe adoptarse, aunque el paciente esté normocalcémico.

Para promover la traslocación del K^+ hacia el LIC disponemos de tres medidas terapéuticas.

El bicarbonato de sodio (HCO_3Na) aumenta la relación K^+_{i}/K^+_{e} aun en ausencia de acidemia, pero de forma más marcada cuando esta existe, al provocar el paso del K^+ hacia el interior de la célula; la dosis recomendada es de 50 mmol por vía intravenosa, con la cual comienza su acción en 5 o 10 min, y esta dura alrededor de 2 horas; se puede

repetir la dosis en 10 o 15 min, si no se ha logrado mejorar la acidemia. Debe, además, tenerse presente que su uso puede ser peligroso en pacientes cardiacos con expansión de volumen, y que si coexiste una hipocalcemia, la utilización exagerada del HCO_3Na puede llevar a una alcalemia, y puede exacerbar la hipocalcemia, al unir más calcio a la albúmina y quedar menos calcio libre, lo que podría ocasionar la aparición de tetania o convulsiones.

La insulina intravenosa tiene un efecto directo sobre la membrana celular muscular y hepática, la cual hace que el K^+ entre al interior de la célula, y disminuya así el K^+ plasmático, independientemente del transporte de la glucosa o del metabolismo intracelular de éstas células. Por tanto, el objetivo de administrar glucosa junto con la insulina no será la disminución del K^+ plasmático, sino una medida de prevención para evitar la hipoglicemia; incluso cuando las cifras de glicemia estén por encima de los 10 mmol/L, la glucosa no debe ser administrada, ya que puede aumentar la tonicidad del plasma y agravar la hipercalemia.

La dosis habitual es 1 U de insulina por cada 5 g de glucosa infundida en un período (habitualmente 10 U de insulina simple en 500 mL de dextrosa al 10 % pasado en 1 hora). El comienzo de la acción del efecto hipocalémico de la insulina ocurre entre los 20 y 30 min y dura de 4 a 6 horas; puede esperarse una disminución del K^+ plasmático entre 0,5 y 1,2 mmol/L en 1 o 2 horas. Estas dosis pueden ser repetidas cuantas veces sea necesario, tomando las precauciones para evitar la hipoglicemia, hipertonicidad y expansión de volumen.

El uso de los β_2 -agonistas ha sido recientemente recomendado como otro medio terapéutico para pasar el K^+ hacia el interior de la célula, pero sus efectos arritmogénicos y de incremento del consumo de oxígeno han limitado su uso.

Ninguna de las medidas terapéuticas señaladas eliminan el posible exceso de K^+ corporal total que pueden

tener los pacientes hipercalemicos y, por tal motivo, solo son útiles como medidas temporales, hasta tanto puedan tomarse medidas definitivas. En la tabla 4.6 se puede ver un resumen del uso de los agentes mencionados.

Entre las medidas para eliminar el K^+ en exceso se encuentran las tres siguientes:

En pacientes con función renal normal, todo lo que aumenta el flujo de orina y el aporte del sodio a los sitios tubulares de secreción de K^+ incrementará la excreción renal de este, de manera que el uso de diuréticos, tales como la furosemida, el ácido etacrínico, etc., acompañado, siempre y cuando no haya contraindicaciones, del aporte de ClNa , provocará una caliuresis con disminución de K^+ plasmático y del K^+CT . En los casos de insuficiencia renal aguda o crónica avanzada, la causa más frecuente de hipercalemia, este medio terapéutico no funcionará adecuadamente.

Las resinas de intercambio catiónico disminuyen el K^+ plasmático, promoviendo el intercambio de Na^+ por K^+ en el *tractus* gastrointestinal. Cada gramo de la resina de intercambio catiónico puede eliminar entre 0,5 y 1,0 mmol/L de K^+ en intercambio por 2 o 3 mmol/L de Na^+ , y también elimina cantidades menores de Mg^{++} y Ca^{++} . Se administran por vía oral o rectal, en enema de retención, unos 25 g de sulfonato de polystirene sódico (kayexalete).

Como estas resinas ocasionan constipación, se recomienda añadir junto con ellas una dosis de 15 mL de sorbitol al 70 % por vía oral, cada 30 min, hasta provocar diarreas y, posteriormente, mantener esta dosis cada 6 u 8 horas. Si la administración oral no es tolerada o no es recomendable, deben mezclarse 50 g de la resina con 50 g de sorbitol y 200 mL de dextrosa al 10 %, y pasarlo por vía rectal, a través de una sonda rectal con balón, y retener esta solución por 30 o 60 min; este proceder puede ser repetido cada 4 o 6 horas. El comienzo de acción de estas resinas es de 1 a 2 horas.

Tabla 4.6. Características de la medicación antihipercalemica de emergencia

Medicamento	Dosis	Comienzo de la acción (min)	Duración de la acción
Calcio	1-2 g	1-3	30-60 min
Insulina	10 U/50 g de glucosa	20-30	4-6 horas
HCO_3Na	50 mmol	5-10	2 horas
β_2 -agonistas	0,5 mg en 100 mL dextrosa 5 %	20-30	4-6 horas

Los métodos depuradores, tales como la diálisis peritoneal y, en particular, la hemodiálisis son los más efectivos para disminuir el K^+_{CT} ; el comienzo de su acción es rápido y ante una emergencia pueden disminuir el K^+ plasmático entre 1,2 y 1,5 mmol/L en la primera hora; en el capítulo de métodos depuradores (capítulo 81) podrán encontrarse más especificaciones sobre ellos.

Una vez que se han resuelto los peligros vitales de una hipercaliemia, puede trabajarse más sobre la causa específica del trastorno y en la prevención de su recurrencia o empeoramiento, que es lo que algunos han considerado como el tratamiento de la hipercaliemia crónica, el cual se implanta con los siguientes principios generales:

- Aportar una dieta baja de K^+ (menor que 60 mmol/día).
- Evitar, si es posible, las dietas bajas de sodio, ya que generalmente son altas en K^+ .
- Impedir o corregir la acidosis metabólica y la hipertonicidad de cualquier causa.
- Si coexiste la hipercaliemia con un hipoaldosteronismo verdadero (deficiencia de aldosterona) debe proveerse la sustitución de mineralo-corticoides; se recomienda el uso de la fludrocortisona en dosis de 0,1 mg/día por vía oral, pero esta dosis puede llegar, según necesidades del paciente, hasta 1,0 mg/día, con estrecha vigilancia de la retención de sodio.
- Como son frecuentes las alteraciones de la homeostasis del Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} y P en los estados hipercaliémicos cuando estos son graves y persistentes, debe monitorizarse las concentraciones de estos electrolitos en plasma y proceder a su corrección cuando sea necesario.

En resumen, ante una hipercaliemia se puede usar el algoritmo terapéutico que aparece en la figura 4.7.

HIPOCALCEMIA

Concepto. La hipocalcemia ocurre cuando la excreción renal de calcio es mayor que la resorción ósea y la reabsorción intestinal del ion Ca^{++} , por lo que tiene lugar una caída en su concentración plasmática por debajo de 8,5 mg/dL (4,2 mEq/L o 2,12 mmol/L) y en virtud de sus concentraciones plasmáticas puede clasificarse en:

- Ligera: entre 7,5 y 8,5 mg/dL (entre 3,75 y 4,25 mEq/L o entre 1,87 y 2,12 mmol/L).
- Grave: entre 6,0 y 7,4 mg/dL (entre 3,0 y 3,7 mEq/L o entre 1,5 y 1,86 mmol/L).
- Muy grave: por debajo de 6,0 mg/dL (3,0 mEq/L o 1,5 mmol/L).

Muchos autores consideran al Ca^{++} ionizado (50 % del valor del Ca^{++} total) como una medición de más valor para evaluar la gravedad del trastorno y guiar la terapéutica, pero no en todos los laboratorios existe la posibilidad de su medición confiable.

Etiología y patogenia. Aunque se han referido en la literatura porcentajes de hasta el 49 % de incidencia de este trastorno en los enfermos graves, niños y adultos, no es esa nuestra apreciación; sin considerarla una entidad rara, en nuestra práctica su búsqueda se hace predominante en los casos de sepsis grave persistente y pancreatitis aguda, no obstante existen otras causas menos frecuentes en el ambiente de la terapia intensiva, que veremos en el cuadro 4.13.

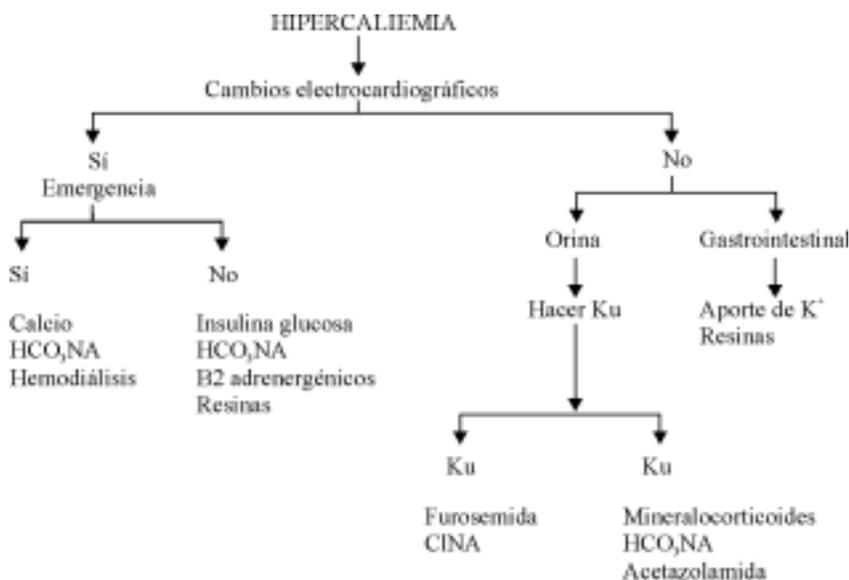


Fig. 4.7. Algoritmo terapéutico de la hipercaliemia.

Cuadro 4.13. Causas de hipocalcemia

- Sepsis y sus consecuencias:
 - *Shock* séptico
 - Alcalosis respiratoria
- Relacionadas con la parathormona (PTH):
 - Hipoparatiroidismo
 - Pseudohipoparatiroidismo
 - Posparatiroidectomía
- Relacionadas con la vitamina D:
 - Alterada activación de la vitamina D
 - Aumento de las pérdidas de vitamina D
- Drogas:
 - Aminoglucósidos
 - Glucocorticoides
 - Furosemida
 - Fenobarbital
 - Fenitoína
 - Fosfato
 - Heparina
 - Cimetidina
 - Aspirina
 - Digital
- Otras:
 - Pancreatitis aguda
 - Enfermedades malignas
 - Rabdomiólisis
 - Hipomagnesemia
 - Hiperfosfatemia
 - Hipoalbuminemia
 - Embolismo graso
 - Transfusiones de sangre

Durante los procesos sépticos graves, en particular el *shock* endotóxico, generalmente se ve una hiperventilación que lleva a la alcalosis respiratoria, pero además la hipoperfusión causa acidosis metabólica, y si mediante la corrección de esta predominan los estados alcalóticos, y como el Ca^{++} y los iones H^+ compiten por los sitios de unión a las proteínas, puede producirse una caída importante del Ca^{++} iónico que traería consecuencias fatales.

Además, se cree que existan otros mecanismos desconocidos, entre los cuales se ha planteado que la interleuquina-1 puede inducir un aumento del calcio intracelular, lo que puede suprimir la respuesta de la PTH a la hipocalcemia ionizada y perpetuar esta durante la sepsis.

Las insuficiencias de las cuatro glándulas paratiroides situadas por detrás de los lóbulos del tiroides, provocadas por un hipoparatiroidismo primario (adenoma o carcinoma de las paratiroides), idiopático o posquirúrgico, serán las responsables de la deficiencia en la secreción de PTH de estas glándulas; ello provocará un incremento de la excreción renal de calcio y una disminución de la absorción intestinal y de la resorción ósea del ion Ca^{++} , acompañada de una disminución del clearance renal del fósforo, a causa del incremento en su reabsorción tubular, todo lo cual hace que la hipocalcemia por déficit de la PTH se acompañe de una hiperfosfatemia.

La absorción intestinal de vitamina D puede ser baja en los síndromes de malabsorción y en algunas hepatopatías crónicas, así como en la cirrosis biliar primaria. Por otro lado, en la insuficiencia renal se reduce la excreción renal de P, y al continuar absorbiéndose este en el *tractus* gastrointestinal, ello resultará en hiperfosfatemia, lo que reduce la actividad de la enzima 1α hidroxilasa, responsable de la conversión renal de calcidiol [$25(\text{OH})\text{D}_3$] en calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], y por ello disminuyen las concentraciones de esta última y a su vez la absorción intestinal y la resorción ósea del Ca^{++} , lo que contribuye a la hipocalcemia.

De igual forma, algunas drogas anticonvulsionantes alteran el metabolismo de la vitamina D, produciendo compuestos inactivos que disminuyen los niveles séricos de calcitriol; en estas situaciones es necesaria la administración de calcitriol o compuestos de la vitamina D, si no hay problemas con la 1α hidroxilasa renal.

Las drogas pueden provocar una hipocalcemia por mecanismos diferentes, entre ellos, la sobrecarga de P y disminución de la secreción o acción de la PTH (heparina, fosfatos, sulfato de magnesio, colchicina, furosemida, calcitonina, mitramicina, propiltiouracilo y cimetidina), la disminución de la producción o acción de la vitamina D activa (calcitriol) en unión de los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital); y la hipomagnesemia, que frecuentemente coexiste con la hipocalcemia, altera la secreción de PTH e interfiere con sus acciones periféricas, lo cual puede verse también con el uso de aminoglucósidos, carbenicilina, cisplatino, anfotericin B, polimixyn B, digitálicos y diuréticos; el uso de grandes cantidades de citratos (politransfusiones) o de edetato de calcio (EDTA) aumenta la quelación del calcio y disminuye el Ca^{++} iónico.

La hipoalbuminemia es vista con relativa frecuencia en un grupo de pacientes en las salas de terapia intensiva (con sepsis grave, pancreatitis aguda, cáncer

de próstata y de mama) y provoca una caída en el Ca^{++} total, pero tiene muy poco efecto sobre el Ca^{++} iónico; las enfermedades malignas (cáncer de próstata y mama) aumentan la actividad osteoblástica, y llevan a un incremento de la formación de hueso e hipocalcemia.

El llamado síndrome de lisis tumoral posquimioterapia aumenta el P sérico, y este se une al Ca^{++} provocando hipocalcemia, lo mismo puede ocurrir en la rabdomiólisis de cualquier causa. En las pancreatitis agudas, la liberación exagerada de lipasa pancreática lleva a una degradación de la grasa epiploica y facilita la unión del Ca^{++} a otras estructuras, por lo cual ocurre la hipocalcemia.

Manifestaciones clínicas. La hipocalcemia puede evolucionar de forma asintomática, sobre todo cuando el descenso del Ca^{++} iónico no es muy importante en su magnitud o se ha ido instaurando de forma lenta, progresiva, sin descender por debajo de 0,8 mmol/L. Las principales manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática (Ca^{++} iónico menor que 0,8 mmol/L) se pueden ver en el cuadro 4.14.

Las parestesias son comunes en la parte distal de las extremidades y alrededor de la cavidad oral; el signo de Chvostek, que puede verse en algunos pacientes normocalcémicos, consiste en provocar un movimiento de contracción de la hemicara, al percutir el nervio facial, justamente en su localización por debajo del hueso zigomático con la boca del paciente ligeramente abierta.

El signo de Trousseau se explora con la colocación de un esfigmomanómetro en el brazo, se infla el manguito a una presión por encima de la sistólica, y se deja así por 3 min; de existir una hipocalcemia y ser el signo positivo, se apreciará una activa flexión de las articulaciones de la muñeca y metarcarpofalángicas con los dedos hiperextendidos y flexionados sobre la palma de la mano.

Evaluación de los estados hipocalcémicos. Aunque el Ca^{++} no es un electrólito que se mide diariamente en el paciente grave, ante situaciones de sepsis graves, *shock* séptico, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, politransfusiones, nutrición parenteral prolongada, etc., el intensivista debe medir este ion, al menos dos veces por semana, y de ser posible, medir el Ca^{++} total y el Ca^{++} iónico (más importante) si sus valores están por debajo de 2,12 y de 1,1 mmol/L respectivamente; ante la ausencia de errores en la medición, debe procederse de la manera siguiente:

- Clasificar el trastorno en ligero, grave o muy grave, según los niveles de concentraciones sanguíneas encontrados.

Cuadro 4.14. Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia

– Neuromusculares:

- Tetania
- Signo de Chvostek
- Signo de Trousseau
- Espasmos musculares y carpopedálicos
- Debilidad muscular
- Parestesias
- Convulsiones
- Hiperreflexia

– Cardiovasculares:

- Hipotensión
- Disminución de la contractilidad miocárdica
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Prolongación del QT y arritmias
- Insensibilidad de la digital
- Poca acción de drogas presoras
- Inversión de onda T

– Respiratorias:

- Estridor
- Espasmo laríngeo
- Broncospasmo
- Apnea

– Psiquiátricas:

- Ansiedad
 - Demencia
 - Depresión mental
 - Irritabilidad
 - Psicosis
 - Confusión
-

- Intentar determinar si la caída del Ca^{++} ha ocurrido de forma rápida o lenta.
- Hacer un concienzudo interrogatorio y examen clínico, en busca de signos y síntomas de hipocalcemia.
- Medir el Mg^{++} plasmático.
- Determinar el pH de la sangre arterial o su concentración de hidrogeniones (H^+).
- Medir el P plasmático.

Con el análisis de estos datos se debe intentar buscar la causa de la hipocalcemia, explicar sus mecanismos de producción y su patogenia y, sobre la base de todo ello, programar el esquema terapéutico.

Tratamiento. La severidad de la hipocalcemia y sus causas serán elementos de primer orden a la hora

de programar el esquema terapéutico que, por lo general, comienza con la administración de calcio por vía intravenosa u oral y, por tal motivo, resulta esencial conocer las características fundamentales de las preparaciones de calcio existentes para uso intravenoso u oral, las cuales aparecen resumidas en las tablas 4.7 y 4.8.

Las sales de calcio son irritantes venosos, en particular el Cl_2Ca , el que más Ca^{++} elemental contiene, de manera que cuando se pase directo en la vena, es recomendable hacerlo lentamente (más o menos 4 min) y evitar infusiones parenterales con más de 200 mg de calcio elemental, dividido en 100 mL para pasar en 1 hora.

El gluceptato de calcio está indicado para aquellos pacientes que no toleran grandes volúmenes de líquidos, por lo demás no tienen diferencia de consideración con el gluconato; el Cl_2Ca es el que más rápido puede elevar las concentraciones de Ca^{++} , pero debido a su toxicidad venosa no se recomienda para su uso en infusión.

Hay algunos principios generales que deben conocerse y aplicarse al tratar una hipocalcemia; estos son:

- Si existe una hipomagnesemia concomitante, corregirla antes o simultáneamente.
- Si hubiera una acidemia debe corregirse la hipocalcemia antes que la acidemia.
- La administración de calcio puede potenciar la toxicidad digitalica y causar la muerte, por tal motivo deben extremarse las precauciones.
- En los casos de hipoparatiroidismo hay una disminución de la reabsorción renal de Ca^{++} y cuando se administran sales orales de Ca^{++} , sobre todo si ello está

asociado con la administración de vitamina D, se aumenta la calciuria y puede ocasionar hipocalcemia y/o nefrolitiasis; en estas situaciones, el Ca^{++} sérico debe ser mantenido en el límite inferior de la normalidad, evitando que la calciuria exceda de 1 mmol/kg o 4 mg/kg, para lo cual el uso de diuréticos tiazídicos, al aumentar la reabsorción renal de calcio, puede ser útil.

- En los casos de hipocalcemia con hipofosfatemia es recomendable disminuir esta última hasta niveles por debajo de 2,0 mmol/L (6 mg/dL) antes de administrar sales de calcio, para evitar la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos blandos.

Si existe una hipocalcemia sintomática o el Ca^{++} iónico está por debajo de 0,8 mmol/L, una vez tenidos en cuenta los principios enunciados, debe procederse de la manera siguiente:

- Administrar 100 mg de calcio elemental diluido en bolo de 5 a 10 min y repetir la dosis en 10 o 15 min si los síntomas persisten.
- Programar una venoclisis de dextrosa al 5 % con una dosis de 0,5 a 2 mg/Kg/hora de calcio elemental hasta normalizar el Ca^{++} iónico.
- Disminuir la velocidad de la infusión hasta lograr una dosis entre 0,3 y 0,5 mg/Kg/hora de calcio elemental.
- El tratamiento de una hipocalcemia sintomática, grave o muy grave, requiere la monitorización del calcio iónico cada 4 horas.

En los casos de hipocalcemia crónica, muy frecuentes en terapia intensiva, se usan las sales orales

Tabla 4.7. Características de las sales de calcio de uso endovenoso

Preparación	mL/ámpula	Ca elemental (mg)	mEq	g
Gluconato de calcio 10 %	10	94	4,5	1
Cloruro de calcio 10 %	10	272	13,6	1
Gluceptato de calcio 20 %	5	90	4,5	1

Tabla 4.8. Características de las sales de calcio de uso oral

Preparación	Presentación	Ca elemental
Gluconato de calcio	Tabletas 0,5-1 g	90 mg/g
Glubionato de calcio	Suspensión	23 mg/mL
Lactato de calcio	Tabletas 325 y 650 mg	130 mg/g
Citrato de calcio	Tabletas 950 mg	211 mg/g
Carbonato de calcio	Tabletas 0,65 y 1,5 g	400 mg/g

de calcio para aumentar la disponibilidad de reabsorción intestinal y, por lo general, vitamina D para aumentar la reabsorción del Ca^{++} . Como regla, se comienza con una dosis de 1 000 a 2 000 mg de calcio elemental, en dosis de dos a cuatro entre las comidas. El citrato de calcio aumenta la absorción del aluminio y en pacientes con insuficiencia renal predispone a la toxicidad de este elemento. El glubionato de calcio es más caro, y el fosfato puede incrementar la hiperfosfatemia y las calcificaciones metastásicas; el carbonato de calcio se absorbe bien y tiene menos inconvenientes.

En pacientes hipocalcémicos, con insuficiencia renal crónica, sometidos a procesos dialíticos periódicos, es necesario aportar calcio junto con la vitamina D; aunque más costosa, la administración de calcitriol en dosis de 1,0 a 2,0 mg/diarios, por vía intravenosa inicialmente, y con posterioridad una dosis de mantenimiento oral de 0,25 a 1,0 mg, puede también ser utilizada.

HIPERCALCEMIA

Concepto. Ocurre cuando la absorción de Ca^{++} intestinal y/o la resorción ósea del ion exceden su capacidad excretora renal; se define como una elevación del Ca^{++} iónico mayor que 2,6 mEq/L o una elevación del Ca^{++} sérico total mayor que 10,5 mg/dL.

La hipercalcemia es un trastorno raramente encontrado en la terapia intensiva y puede ser clasificada, en función de las concentraciones de calcio en sangre, como:

- Ligera: Ca^{++} sérico entre 10,5 y 12 mg/dL (entre 5,25 y 6,0 mEq/L o entre 2,6 y 3 mmol/L).
- Moderada: Ca^{++} sérico entre 12 y 15 mg/dL (entre 6 y 7,5 mEq/L o entre 3 y 3,75 mmol/L).
- Grave: Ca^{++} sérico mayor que 15 mg/dL (7,5 mEq/L o 3,75 mmol/L).

Etiología y patogenia. Las causas principales de este desorden aparecen en el cuadro 4.15.

Los mecanismos causales de la hipercalcemia son:

- Aumento de la reabsorción ósea de calcio mediada por osteoclastos.
- Incremento de la absorción de calcio intestinal.
- Disminución del aclaramiento urinario de calcio.
- Combinaciones de estos mecanismos.

El hiperparatiroidismo primario constituye aproximadamente el 50 % de los casos de hipercalcemia y se ve por lo general en mujeres mayores de 65 años que presentan un adenoma o, más raro, un carcinoma

Cuadro 4.15. Causas de hipercalcemia

-
- Hiperparatiroidismo
 - Neoplasias (mama, riñón, pulmón, mieloma múltiple, linfomas)
 - Enfermedad de Paget
 - Diuréticos tiazídicos
 - Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra, beriliosis)
 - Trasplantes renales
 - Fase poliúrica de insuficiencia renal aguda
 - Inmovilización prolongada
 - Intoxicación por vitamina D.
 - Síndrome de leche y alcalinos
 - Tirotoxicosis
 - Hipocalciuria familiar
 - Feocromocitoma
 - Insuficiencia adrenal
 - Acromegalia
 - Hipervitaminosis A
-

paratiroideo, lo que provoca un incremento de la PTH con el consiguiente aumento de la reabsorción renal de calcio, del calcitriol y de la reabsorción intestinal de calcio, y predominio de la reabsorción ósea sobre la formación; en estos pacientes, si no se hace el diagnóstico precoz, se puede encontrar hipercalcemia con formación de cálculos renales.

La hipercalcemia durante enfermedades malignas es considerada como un síndrome paraneoplásico y constituye la segunda causa más frecuente del desorden, el cual es provocado por mecanismos humorales y locales entre los que podemos señalar:

- Producción de una proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) por las células tumorales.
- Incremento de la síntesis del calcitriol por tumores tales como el linfoma.
- Liberación de citoquinas y factor de crecimiento por células de las metástasis tumorales óseas.

Todas las demás causas de hipercalcemia se ven solo del 10 al 15 % de los casos vistos con este trastorno.

Manifestaciones y formas clínicas. Los síntomas asociados con la hipercalcemia, generalmente se relacionan con la magnitud y rapidez de la elevación del Ca^{++} sérico. Puede evolucionar de forma asintomática y ser descubierta de manera fortuita, durante un chequeo en el que se incluya el calcio, o puede presentarse como una emergencia médica en forma de crisis hipercalcémica, vista en pacientes con

neoplasias malignas o, en menor grado, con hiperparatiroidismo, caracterizada casi siempre por la tríada: hipercalcemia grave, insuficiencia renal aguda y trastornos de la conciencia. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia pueden verse en el cuadro 4.16.

Cuadro 4.16. Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia

-
- Neurológicas:
 - Somnolencia ligera
 - Debilidad progresiva
 - Depresión
 - Letargia
 - Estupor
 - Coma
 - Gastrointestinales:
 - Constipación
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Anorexia
 - Enfermedad ulceropéptica
 - Renales:
 - Poliuria por diabetes insípida nefrogénica
 - Hipovolemia
 - Nefrolitiasis
 - Nefrocalcinosis
 - Otras:
 - Anemia
 - Miopatía
 - Acidosis hiperclorémica
 - Hipofosfatemia
 - Seudogota
 - Pérdida de peso
 - Prolongación del PR
 - Ensanchamiento QRS
 - Acortamiento del QT
 - Aplanamiento de la onda T
-

Las manifestaciones de la hipercalcemia, en dependencia de su causa, pueden afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas.

Evaluación de los estados hipercalcémicos. Cuando se encuentren concentraciones séricas de Ca^{++} sérico mayores que 10,5 mg/dL o de Ca^{++} iónico mayores que 2,6 mEq/L, se puede plantear la existencia de hipercalcemia, ante la ausencia de errores de laboratorio, y debe procederse según lo establecido en el algoritmo de la figura 4.8.

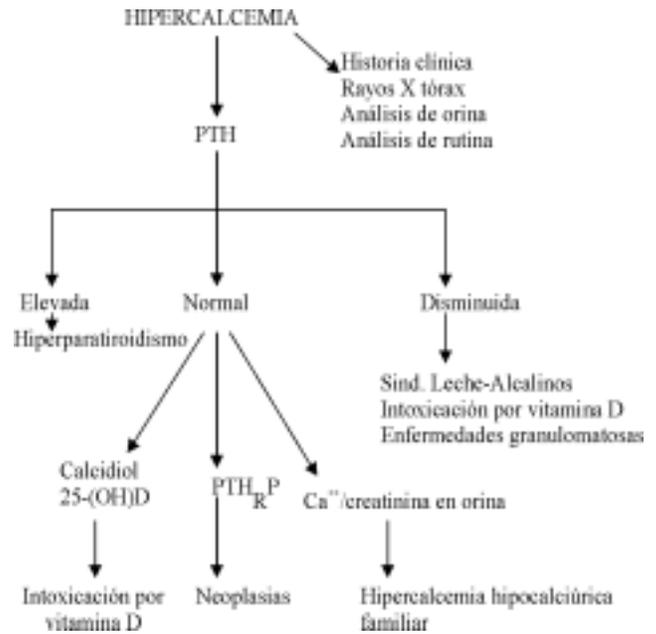


Fig. 4.8. Algoritmo de la evaluación causal de la hipercalcemia.

Tratamiento. Los síntomas en la hipercalcemia pueden tener grandes variaciones de un paciente a otro, en dependencia de la magnitud y rapidez con que se eleve el calcio; no obstante, es recomendable tratar de disminuir el Ca^{++} siempre que exista una hipercalcemia moderada o grave, y ello es particularmente importante cuando existe una crisis hipercalcémica, de manera que podemos definir los objetivos terapéuticos del trastorno hacia:

- Reducir la absorción intestinal.
- Aumentar la excreción urinaria.
- Disminuir la resorción ósea.
- Incrementar la formación de complejos de calcio.

Los glucocorticoides inhiben la reabsorción intestinal del calcio, bloquean la acción del calcitriol y reducen los niveles sanguíneos de calcidiol y calcitriol.

La hidrocortisona, en dosis de 3 mg/kg/día, ejerce su efecto terapéutico entre 1 y 3 días, sobre todo en hipercalcemias provocadas por sarcoidosis, intoxicación por vitamina D, linfomas, cáncer de mama y mielomas múltiples, pero es inefectiva en otras enfermedades malignas y en el hipoparatiroidismo.

Como los pacientes hipercalcémicos están casi siempre deshidratados, el uso de solución salina al 0,9 % en infusión de 300 a 500 mL/hora de entrada y de 3 a 4 L en las primeras 24 horas, contribuye a resolver la posible depleción de volumen y a la vez aumenta la excreción renal de calcio, la cual puede ser potencializada con el uso de la furosemida (entre 20 y 40 mg i. v.), una

vez que se ha resuelto la hipovolemia. Es importante monitorear, cada 12 horas, las concentraciones de Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- y realizar las correcciones pertinentes.

La inhibición o disminución de la resorción ósea de calcio puede lograrse con el uso de los medicamentos siguientes:

- Mithramicina: es un agente antineoplásico, que tiene un efecto hipocalcémico en dosis de 15 a 25 mg/kg disueltos en 50 mL de dextrosa al 5 % entre 4 y 6 horas. La disminución de la resorción ósea comienza a las 12 horas y dura de 4 a 6 días; tiene su efecto máximo entre los 2 y 4 días. Cuando se usan dosis más altas o se repiten estas varias veces, puede causar nefrotoxicidad, necrosis hepatocelular, trombocitopenia y disfunción plaquetaria.
- Calcitonina: es un coadyuvante, más que un agente primario; en el tratamiento de la hipercalcemia se usa en dosis de 4 a 8 U/kg, dos veces al día por vía intramuscular o subcutánea; su acción comienza dentro de las primeras 8 horas de administrada, provoca también cierto aumento de la excreción renal de calcio y es especialmente útil en la hipercalcemia de la enfermedad de Paget.
- Bifosfonatos: constituyen un grupo de drogas que inhiben el crecimiento de los cristales de hidroxapatita, y más importante aún, bloquean la resorción osteoclástica del hueso. Los más conocidos son:
 - Etidronato disódico: bloquea la resorción ósea, pero también inhibe la mineralización ósea, y con su uso prolongado se puede ocasionar osteomalacia; se usa en infusión, en dosis de 7,5 mg/kg disueltos en 250 mL de ClNa al 0,9 % en 2 horas; puede continuarse con esta dosis diaria por 7 días o antes, si se logra la normalización del calcio. Es nefrotóxico y no debe usarse si la creatinina está alta; sus preparaciones orales son poco efectivas.
 - Pamidronato: ampliamente usado en la hipercalcemia del cáncer, en dosis de 60 a 90 mg en 1 L de ClNa al 0,9 %, en 24 horas, con lo cual puede mantenerse

una normocalcemia por 8 ó 12 días y puede ser usado repetidamente sin muchas desventajas.

- Clodronato: es más potente que el etidronato en la inhibición de la resorción ósea y no produce osteomalacia; es efectivo por vía oral. Dosis de 4 a 6 mg/kg/día en infusión de 50 mL de ClNa al 0,9 % entre 2 y 4 horas.

- Nitrato de Gallium: útil en la hipercalcemia del cáncer, en dosis de 200 mg/m² diluidos en 1 L de ClNa al 0,9 % para 24 horas; su acción comienza entre las 24 y 48 horas; la normocalcemia puede ser mantenida por 10 días, por tanto, la dosis puede repetirse cada 5 a 10 días; es nefrotóxico y puede provocar hipofosfatemia y neuritis óptica.

La formación de complejos de calcio usando infusiones de fosfato intravenoso o el tetraacetato-etilendiamine sódico, se ha abandonado por sus múltiples desventajas.

La hemodiálisis con dializador de O calcio es una terapéutica muy útil y rápida para disminuir los niveles de Ca^{++} , sobre todo en estadios terminales de la insuficiencia renal crónica.

A veces es necesario evaluar la necesidad de ablación de la paratiroides de forma electiva e incluso de urgencias, en casos de hiperparatiroidismo primario; los criterios más reconocidos para tomar esta decisión son los del cuadro 4.17.

HIPOMAGNESEMIA

Concepto. Al encontrar una concentración sérica de Mg^{++} por debajo de 0,7 mmol/L, 1,4 mEq/L o 1,70 mg/dL, se puede plantear la existencia de una hipomagnesemia, un trastorno electrolítico poco diagnosticado en las terapias intensivas, pero con una incidencia de entre el 10 y el 65 % de los pacientes graves en esta instancia, cuando se hace una búsqueda activa y persistente de su presencia.

Etiología y patogenia. La hipomagnesemia se ve cuando las pérdidas renales o gastrointestinales de este

Cuadro 4.17. Indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo primario

-
- Calcio sérico mayor que 2,85 mmol/L o 11,4 mg/dL
 - Historia de crisis hipercalcémica
 - Clearance de creatinina menor que el 70 % del valor normal por la edad del sujeto sano
 - Presencia de cálculos renales
 - Calciuria mayor que 100 mmol o 400 mg en 24 horas
 - Sustancial reducción de la masa ósea
-

ion son superiores al aporte recibido de la dieta o de los líquidos parenterales. Las causas principales de este trastorno aparecen en el cuadro 4.18.

Cualquier alteración del *tractus* gastrointestinal que provoque las pérdidas directas de Mg^{++} o la afectación del sistema de transporte saturable y difusión pasiva del Mg^{++} , provocará la caída del Mg^{++} , si no existe una reposición de las pérdidas; esto, a su vez, disminuirá la magnesuria por debajo de 2 mEq/día. Las secreciones gastrointestinales bajas son más ricas en magnesio (entre 10 y 14 mEq/L) que las altas (entre 1 y 2 mEq/L) y, por tanto, las pérdidas bajas pueden provocar una hipomagnesemia con mayor probabilidad que las altas.

Como prácticamente el 99 % del magnesio corporal total (MgCT) está dentro de la célula, puede ocurrir

Cuadro 4.18. Causas de la hipomagnesemia

– Gastrointestinales:

- Aspiración nasogástrica prolongada
- Diarreas agudas o crónicas
- Síndrome de malabsorción
- Esteatorrea
- Resecciones intestinales extensas (síndrome del intestino corto)
- Pancreatitis aguda
- Malnutrición severa
- Fístulas intestinales de alto flujo
- Disminución del aporte dietético
- Quemaduras
- Hipomagnesemia intestinal primaria

– Renales:

- Hipervolemias
- Terapia crónica con líquidos parenterales
- Hipercalcemia e hiper calciuria
- Diuresis osmótica (diabetes, manitol, urea)
- Fase diurética de la insuficiencia renal aguda
- Diuréticos tiazídicos y de asa
- Alcoholismo crónico
- Drogas nefrotóxicas
- Síndrome de Gitelman
- Nefropatía posobstructiva
- Síndrome del "hueso hambriento"
- Corrección de acidosis sistémica crónica
- Trasplante renal
- Nefropatía tubular primaria perdedora de Mg^{++}
- Politransfusiones
- *Bypass* cardiopulmonar
- Hipocaliemia

una hipomagnesemia del LEC, sin disminución del MgCT, pero esto no es lo habitual, y las pérdidas urinarias de este ion se suceden por defecto primario en la reabsorción tubular renal del magnesio. Cuando esto ocurre en presencia de hipovolemia, esta induce un incremento de la reabsorción tubular proximal del Mg^{++} , que sigue a la del Na^{++} , entonces se hace menos probable la hipomagnesemia. Tanto la hiper calcemia como la hiper calciuria disminuyen la reabsorción renal del Mg^{++} y causan hipomagnesemia.

La glucosuria del diabético y el aumento de la diuresis osmótica que se produce, aumentan el flujo de la orina y las pérdidas del Mg^{++} a través de esta, lo que constituye una de las principales causas de hipomagnesemia.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los síntomas de la hipomagnesemia son no específicos, y usualmente se asocian o entremezclan con los producidos por otras anomalías electrolíticas que con frecuencia acompañan a la hipomagnesemia, tales como la hipocalcemia y la hipocaliemia. La mayoría de los pacientes con hipomagnesemia e hipocalcemia, sobre todo cuando las concentraciones de Mg^{++} son inferiores a 0,49 mmol/L, tienen un nivel de PTH normal o bajo, y se eleva rápidamente con el suplemento de Mg^{++} .

Las principales manifestaciones clínicas vistas en los pacientes con hipomagnesemia se relacionan en el cuadro 4.19.

Evaluación de los estados hipomagnesémicos. Es muy difícil sospechar, en el orden clínico, la existencia de una hipomagnesemia, a menos que esta sea ya muy grave y esté acompañada de hipocaliemia, de manera que en la práctica se recomienda hacer dos determinaciones semanales en aquellos pacientes críticos que presentan causas evidentes y persistentes del trastorno, y cuando se encuentre un Mg^{++} menor que 0,7 mmol/L, debe procederse de la siguiente manera:

- Precisar si la hipomagnesemia es sintomática o asintomática.
- Establecer los niveles de Ca^{++} , K^{+} y P.
- Determinar el Mg^{++} urinario.
- Si la sospecha clínica es muy alta y el Mg^{++} sérico resulta normal, se debe hacer un *test* de retención de magnesio para lo cual administramos una carga de magnesio (30 mmol/12 horas) y medimos las pérdidas urinarias en las próximas 24 horas, con el cuidado de vaciar la vejiga antes de comenzar a administrar el Mg^{++} en infusión y medir toda la diuresis

Cuadro 4.19. Manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia

– Neuromusculares:

- Signos de Chvostek y Trousseau
- Espasmos carpopedálicos
- Convulsiones
- Vértigo y ataxia
- Debilidad muscular
- Depresión
- Psicosis
- Coma
- Tetania
- Apatía
- Irritabilidad
- Temor
- Hiperreflexia

– Cardiovasculares:

- Angina de pecho
- Vasospasmo coronario
- Ensanchamiento complejo QRS
- Prolongación intervalo PR
- Inversión de ondas T
- Aparición de onda U
- Arritmias graves (*Torsades de punta*)
- Sensibilidad a los glucósidos cardiacos

– Metabólicas:

- Intolerancia a los carbohidratos
- Hiperinsulinismo
- Aterosclerosis
- Hipocalcemia
- Hipocaliemia
- Hipofosfatemia

– Otras:

- Anorexia
- Náuseas
- Disfagia
- Osteoporosis
- Osteomalacia

de 24 horas, desde el comienzo de la infusión. La interpretación del *test* es:

- Si no hay déficit de magnesio: más del 75 % del magnesio administrado es excretado en la orina de 24 horas.

- Si hay déficit de magnesio: menos del 50 % del magnesio administrado es excretado en la orina de 24 horas.

Con el análisis de los datos anteriores y de la historia clínica del paciente, se usará el algoritmo de la figura 4.9, para intentar conocer la causa o las causas de la hipomagnesemia.

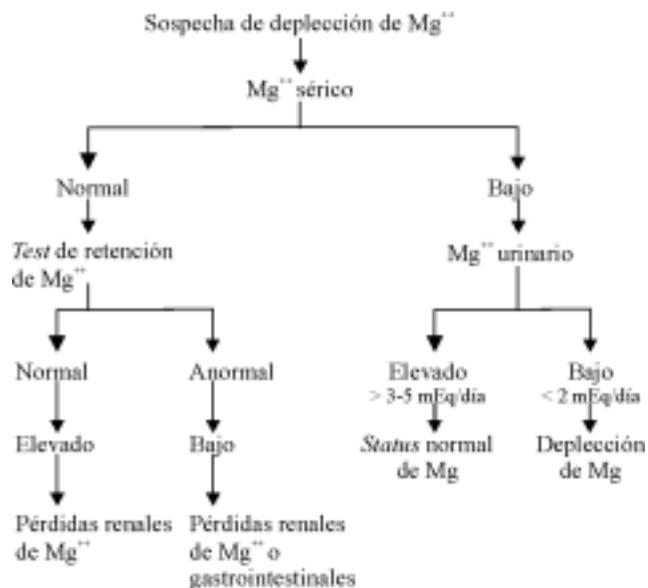


Fig. 4.9. Algoritmo de evaluación de la hipomagnesemia.

Tratamiento. El tratamiento consiste en corregir la causa o las causas de la pérdida de magnesio y reemplazar el Mg^{++} perdido por vía intravenosa, intramuscular u oral.

Una infusión endovenosa de Mg^{++} puede disminuir la reabsorción de este en el asa de Henle y la mayoría del Mg^{++} infundido terminará en la orina; por esta razón, el reemplazo oral (a pesar de que en condiciones de normalidad del *tractus* gastrointestinal, solo del 30 al 50 % del Mg^{++} ingerido en alimentos o medicamentos se absorbe) es preferido, especialmente en la hipomagnesemia libre de síntomas; sin embargo, las hipomagnesemias sintomáticas, moderadas o graves, deben ser tratadas con solución parenteral de sulfato de magnesio (SO_4Mg).

El sulfato de magnesio viene en ampulas de 10 mL al 10 % (1 g), al 20 % (2 g), al 25 % (2,5 g) y al 50 % (5 g) y debe recordarse que cada gramo de esta sal equivale a 8,12 mEq o 4,06 mmol de Mg.

De existir tetania o arritmias ventriculares graves, la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg (de 0,12 a 24 mEq/kg o de 0,6 a 0,12 mmol/kg en bolo,

durante 3 a 5 min y, posteriormente, mantener una infusión de SO_4Mg a razón de 0,7 mmol/hora (0,14 mEq/hora o 166 mg/hora, es decir, completar en las primeras 24 horas una dosis total de 6 g de SO_4Mg (50 mEq o 25 mmol); este esquema es bastante seguro y poco tóxico, y permite, en casos de no resolverse la situación, duplicarlo durante el primer día de la administración del SO_4Mg .

El objetivo de la terapéutica debe ser mantener los valores de Mg^{++} por encima de 0,4 mmol/L.

En casos de hipomagnesemia con síntomas menos graves, puede utilizarse este mismo esquema o disminuido a la mitad, según la gravedad del trastorno.

Durante la administración del SO_4Mg debe monitorizarse el reflejo rotuliano (hiporreflexia si niveles tóxicos) y la función respiratoria (depresión de la respiración en niveles tóxicos) si no hay posibilidad de medición periódica y frecuente de las concentraciones del Mg^{++} .

Los usos del magnesio en otras enfermedades, sin presencia de hipomagnesemia, serán comentados en los capítulos correspondientes.

Las preparaciones comerciales orales de cloruro y lactato de magnesio, así como de óxido y gluconato de Mg^{++} , son apenas usadas en los cuidados intensivos; ellas tienen entre 2,5 y 3,5 mmol/tableta y en la hipomagnesemia moderada o grave, con síntomas ligeros, pueden darse de 15 a 20 mmol/día en dosis divididas o de 5 a 15 mmol/día para casos asintomáticos.

HIPERMAGNESEMIA

Concepto. No es más que una concentración de Mg^{++} mayor que 0,95 mmol/L (1,9 mEq/L; 3,8 mg/dL). Constituye un raro trastorno de incidencia, despreciable en las condiciones actuales.

Etiología. La mayor parte de los muy pocos casos que se ven, ocurren en pacientes que tienen enfermedades renales con afectación de la función renal, que además, han sido sometidos o padecen de:

- Sobrecarga iatrógena parenteral o enteral de Mg^{++} .
- Uso exagerado de antiácidos que contienen Mg^{++} .
- Uso exagerado de laxantes que contienen Mg^{++} .
- Uso exagerado de enemas con Mg^{++} .
- Insuficiencia adrenal.
- Hipotiroidismo.
- Intoxicación por *litium*.
- Tratamiento agresivo de la eclampsia con SO_4Mg .

– Alcalosis metabólica hipocalémica, hipermagnesémica con hipomagnesiuria e hipocalciuria.

Manifestaciones clínicas. Puede disminuir la transmisión neuromuscular, deprimir la función de los músculos esqueléticos y causar bloqueo neuromuscular, además, causar vasodilatación, hipotensión, hiporreflexia osteotendinosa profunda, depresión respiratoria, bloqueo cardíaco, paro cardiorrespiratorio, trastornos de la conciencia y coma; desde el punto de vista electrocardiográfico puede dar prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del QRS, y también aumentar el tiempo de acción de los relajantes musculares no despolarizantes.

Tratamiento. Consiste en:

- Detener el aporte de Mg^{++} exógeno.
- Antagonizar la toxicidad cardíaca y neuromuscular con el uso de 5 a 10 mEq, entre 3 y 5 min por vía intravenosa.
- Aumentar la excreción renal de Mg^{++} con CINa 0,9 % y diuréticos de asa.
- Si coexiste una insuficiencia renal usar los métodos dialíticos.

HIPOFOSFATEMIA

Concepto. Puede ser definida como la presencia de una concentración total de P en sangre menor que 2,5 mg/dL (1,60 mEq/L; 0,77 mmol/L), y se clasifica como:

- Ligera: entre 2,0 y 2,5 mg/dL (entre 1,28 y 1,6 mEq/L o entre 0,61 y 0,77 mmol/L).
- Moderada: entre 1,5 y 2,0 mg/dL (entre 0,96 y 1,27 mEq/L o entre 0,46 y 0,60 mmol/L).
- Grave: menor que 1,5 mg/dL (0,96 mEq/L o 0,46 mmol/L).

La hipofosfatemia no se diagnostica con frecuencia en los cuidados intensivos, pero evidentemente su incidencia es más alta en el paciente grave que en las demás salas del hospital; se reportan cifras tan variables como del 0,25 al 25 % de los pacientes ingresados.

Etiología y patogenia. Los mecanismos y aspectos patogénicos y fisiológicos de la hipofosfatemia comprenden tres situaciones básicas que son:

- Redistribución interna o translocación del P del hueso al LEC y viceversa.
- Incremento de la excreción urinaria de P.
- Disminución de la absorción intestinal del P.

A partir de estos mecanismos pueden establecerse las principales causas del trastorno, las cuales se relacionan en el cuadro 4.20.

El fósforo circula en la sangre en tres formas: el 12 % unido a las proteínas, el 33 % en formas complejas unido a sales y el 55 % de forma ionizada; esta última es fisiológicamente activa y regulada, pero no medida habitualmente en los laboratorios, por tanto, teniendo en cuenta que este electrólito es el principal anión intracelular, sus niveles en sangre no siempre reflejan su estado intracelular.

La redistribución interna del P es quizás la causa más común de hipofosfatemia en los cuidados intensivos, o al menos la que más participa en su aparición, ya que con frecuencia se involucran, de forma combinada, los mecanismos patogénicos mencionados.

El estímulo de glicólisis –común en la mayoría de las causas de redistribución interna- lleva a la formación de compuestos de glucosa fosforilada y ello provoca un cambio del P intracelular con disminución de su concentración total y de sus formas iónicas. En el caso de síndrome del "hueso hambriento" posparatiroidectomía, la disminución de la PTH, promueve una deposición masiva de fósforo y calcio en el hueso, lo cual resulta en hipocalcemia e hipofosfatemia.

La hiperventilación -tan frecuente en los pacientes graves-, asociada con objetivos terapéuticos bien definidos, y con ventilación mecánica mal controlada, dolor, ansiedad y sepsis, puede disminuir el P hasta niveles por debajo de 0,46 mmol/L, pero la mayoría de las veces esta es asintomática y retorna rápidamente a lo normal cuando la causa y el trastorno ventilatorio son

Cuadro 4.20. Causas de la hipofosfatemia

– Redistribución interna:

- Alcalosis respiratoria
- Síndrome del "hueso hambriento" (posparatiroidectomía)
- Recuperación de cetoacidosis diabética
- Recuperación de hipotermias y quemaduras
- Recuperación de malnutrición (síndrome de realimentación)
- Administración de hormonas (insulina, glucagón, epinefrina, cortisol)
- Administración de carbohidratos (glucosa, fructosa)
- Sepsis peritoneal grave
- Administración de esteroides anabólicos y glucocorticoides
- Metástasis osteoblásticas

– Aumento de la excreción urinaria:

- Hiperparatiroidismo
- Transplante renal
- Disfunción del metabolismo de la vitamina D
- Síndrome de malabsorción
- Expansión de volumen
- Defectos tubulares renales
- Alcoholismo crónico
- Acidosis respiratoria y/o metabólica
- Uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Recuperación de necrosis tubular aguda
- Hipocaliemia e hipomagnesemia
- Hipertermia severa y persistente

– Disminución de la absorción intestinal:

- Restricción severa de la P en la dieta
 - Abuso de antiácidos
 - Diarreas crónicas y esteatorrea
 - Deficiencia de vitamina D
-

resueltos; sin embargo, cuando ella coincide con estados de alcoholismo crónico, malnutrición o ambos, la posibilidad de hipofosfatemia sintomática aumenta considerablemente.

El tratamiento renal del P está influido por una variedad de factores, entre los cuales la hormona paratiroidea (PTA), la vitamina D, la calcitonina y los glucocorticoides son los más importantes; al reducir la reabsorción renal del P, causan fosfatemia e hipofosfatemia, pero también un grupo de drogas y mediadores endógenos pueden, en menor grado, disminuir la reabsorción tubular de P y contribuir, cuando hay otros factores causales, a provocar o perpetuar una hipofosfatemia; entre ellos los más conocidos son angiotensina, péptido auricular natriurético (PAN), estrógenos, mineralocorticoides, glucagón, norepinefrina, dopamina, acetilcolina, diuréticos, tiroxina, hormona del crecimiento, etc.

Lógicamente, como regla, la hipofosfatemia tiende a disminuir la reabsorción renal del P y la hiperfosfatemia a aumentarla, como mecanismo homeostático de protección, lo cual hace que la presencia de estos factores menores no tenga gran significación clínica, siempre y cuando no estén asociados con otros factores causales.

El P y el Ca^{++} son dos electrólitos que de forma parecida al Cl^- y al Na^{++} , están muy vinculados, y como regla con excepciones, la hipofosfatemia se asocia con hipercalcemia cuando hay un aumento primario o secundario de la PTH.

La disminución de la síntesis de vitamina D, la resistencia a esta y los desórdenes familiares debidos a la vitamina D, bastante raros en terapia intensiva y en la población, causan hipofosfatemia con hipocalcemia; esta posibilidad se debe tener presente en los pacientes con insuficiencia hepática, con largos estadios hospitalarios, sin exposición a los rayos del Sol, a causa de la alteración de la 25-hidroxilación de la vitamina D en el hígado y la disminución del calcitriol por déficit de 1α hidroxilasa.

El aporte diario necesario de P oscila entre 800 y 1 000 mg/día, del cual el 80 % es absorbido en el *tractus* gastrointestinal, fundamentalmente en el yeyuno, en un proceso dependiente de la vitamina D, de manera que teniendo en cuenta que el P es un electrólito abundante en los alimentos y, en especial, en la leche de vaca, donde cada mililitro contiene alrededor de 1 mg de P, es raro ver hipofosfatemia por bajos aportes dietarios de P, e incluso modestas restricciones no provocan depleción de fosfatos.

Cuando la restricción del P es severa y prolongada, o la absorción intestinal está afectada por resecciones yeyunales, ausencia de alimentación enteral por íleo paralítico, peritonitis grave o abdomen abierto, así como cuando se usan de manera crónica antiácidos que contiene Mg y aluminio, que se unen a los fosfatos, se incrementa la secreción intestinal de fósforo y puede inducir, al igual que la diarrea y la esteatorrea, una depleción de fosfatos, aumentada por la disminución concomitante de la absorción de vitamina D.

Manifestaciones clínicas. El fósforo forma parte de las uniones de alta energía del ATP y la creatinfosfato, es además un componente mayor de los fosfolípidos, el AMP cíclico y el GMP, así como de los ácidos nucleicos y del 2-3 difosfoglicerato; por tanto resulta un elemento esencial para las funciones metabólicas normales de todas las células y desempeña un papel principal en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, así como en el crecimiento, reparación hística, transporte iónico, contracción muscular, transmisión nerviosa, función hepática, ácido básico e inmune, de manera que puede ocasionar manifestaciones clínicas en casi todos los órganos y tejidos cuando sus concentraciones séricas están por debajo de 0,46 mmol/L. Sus principales manifestaciones clínicas están en el cuadro 4.21.

Evaluación de los estados hipofosfatémicos. Como el P no es una medida rutinaria en el paciente grave, creemos necesario que en aquellos enfermos con factores causales, o con presencia de alcoholismo crónico o desnutrición, se le hagan al menos dos determinaciones de P semanales, y de encontrarse un P por debajo de 0,77 mmol/L se actuaría de la siguiente manera:

- Revisar exhaustivamente las posibles manifestaciones clínicas del trastorno y definir si es asintomático o sintomático.
- Clasificar los trastornos según el nivel de P, en ligero, moderado y grave.
- Medir las concentraciones séricas de Ca^{++} , Mg^{++} y K^{++} .
- Cuantificar las concentraciones de fosfato (PO_4^-) en orina.
- Medir la fracción de excreción de fosfato urinario usando la fórmula siguiente:

$$\text{FE-PO}_4^- = \text{PO}_4^- \text{ excretado (mg/día) / PO}_4^- \text{ filtrado}$$
$$\text{PO}_4^- = \text{filtrado} = \text{velocidad de filtración glomerular} \times 0,95$$

Cuadro 4.21. Manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia

- Neuromusculares:
 - Debilidad
 - Parestesias
 - Letargia, estupor y coma
 - Convulsiones
 - Desorientación, confusión y alucinaciones
 - Miopatía proximal
 - Disfagia
 - Íleo paralítico
- Cardiovasculares:
 - Alteraciones de la contractilidad cardiaca
 - Alteraciones de la respuesta a vasopresores
- Respiratorias:
 - Debilidad de músculos respiratorios
 - Insuficiencia respiratoria
 - Dificultad en el destete de la ventilación mecánica
- Renales:
 - Alteraciones de la función tubular
- Hematológicas:
 - Hemólisis
 - Trombocitopenia
 - Alteración de la fagocitosis
 - Alteración de la quimiotaxis de granulocitos
 - Reducción de la liberación de oxígeno a los tejidos
- Otras:
 - Rabdomiólisis
 - Disfunción hepática
 - Alteración de la síntesis de proteínas
 - Alteración de la mineralización esquelética
 - Resistencia a la insulina

Con el análisis de los datos anteriores se debe tratar de encontrar las causas de la hipofosfatemia y hacer el análisis causal y fisiopatológico. De forma práctica puede utilizarse el algoritmo de la figura 4.10.

Tratamiento. Habitualmente, cuando el P sérico está entre 0,46 y 0,77 mmol/L, no hay evidencias clínicas de déficit de fosfatos y, por tal motivo, no es necesaria la administración adicional de P, salvo las necesidades habituales de la dieta. Sin embargo, cuando existen factores de riesgo, como el alcoholismo crónico y la desnutrición, y las concentraciones séricas son menores

que 0,46 mmol/L, el reemplazo del P es necesario porque en estos casos con frecuencia hay manifestaciones clínicas más o menos importantes, o de no existir o ser mínimas, habrá altas probabilidades de que aparezcan en poco tiempo o se agraven.

El medio más seguro de tratamiento es la vía oral, de manera que siempre que esta vía esté expedita debe mezclarse el aporte de los alimentos y el uso de tabletas de fosfato de sodio o de potasio, lo que da un promedio de 2 a 3 g de fosfato diario; se debe tener en cuenta que si el K^+ es menor que 4 mmol/L, debe darse fosfato de potasio, y si es mayor que 4 mmol/L se recomienda el fosfato de sodio; las tabletas de PO_4^- contienen 250 mg por tabletas. El reemplazo intravenoso de fosfatos debe reservarse para situaciones de hipofosfatemia sintomática por importantes depleciones de fosfato y concentraciones sanguíneas menores que 0,46 mmol/L. Debe administrarse en infusión con solución salina 0,9 %, en una dosis de 2,5 mg/Kg, a pasar en unas 6 horas. Cada mililitro de fosfato de sodio o de potasio contiene 93 mg/mL.

Siempre ha sido considerada peligrosa la administración de fosfatos, más aún cuando ello se hace por vía intravenosa, ya que entre sus efectos indeseados podemos encontrar hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, hipomagnesemia, hipotensión, precipitación de las sales de calcio e insuficiencia renal, por lo que tendrán que extremarse las precauciones cuando coexista insuficiencia renal y/o hipercalemia. La corrección de la causa subyacente, la suspensión de las drogas que provoquen movimientos del P y la corrección de los trastornos dietéticos asociados, son aspectos básicos del tratamiento.

HIPERFOSFATEMIA

Concepto. Se considera su existencia cuando las concentraciones séricas de P son mayores que 4,5 mg/dL (3 mEq/L o 1,23 mmol/L); este trastorno es mucho menos frecuente que la hipofosfatemia.

Etiología y patogenia. La hiperfosfatemia puede verse cuando la capacidad de excreción renal de PO_4^- no es capaz de responder ante las cargas endógenas o exógenas de PO_4^- , entonces este ion se acumula en el LEC.

La sobrecarga endógena de P, que entra al compartimento endovascular y sobrepasa la capacidad excretora renal del P, puede ocurrir con la administración de altas cantidades de fosfato o de vitamina D.

La sobrecarga endógena de P tiene como fuentes principales el síndrome de lisis tumoral, los infartos intestinales, la hipertermia maligna, hemólisis severa,

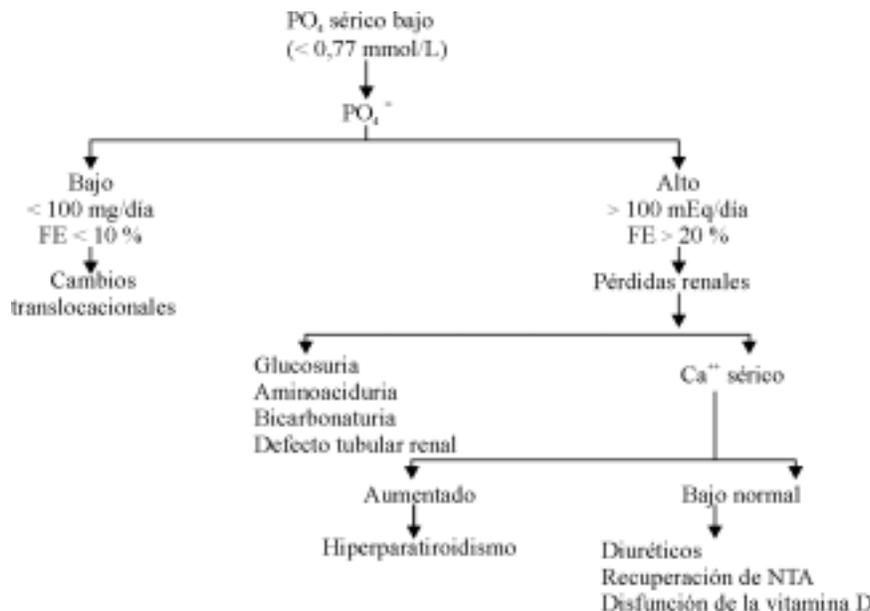


Fig. 4.10. Algoritmo de evaluación de la hipofosfatemia.

y acidosis metabólica y respiratoria; en todas ellas ocurre una movilización del P hacia el LEC, aumentando sus concentraciones, de manera tal que la capacidad excretora renal del P no es capaz de eliminar el P en exceso.

La insuficiencia renal es la causa más común de hiperfosfatemia en el paciente grave; en una insuficiencia renal ligera o moderada, la retención del P es compensada por aumento de la PTH, la cual inhibe la reabsorción tubular de PO_4^- , pero en la insuficiencia renal grave, el riñón pierde su capacidad de eliminar el P y aparece la hiperfosfatemia.

El mecanismo por el cual niveles elevados de P en sangre inducen la secreción de PTH no está claro, pero se cree que el exceso de fosfato puede inducir una hipocalcemia y esta sería la responsable de aumentar la secreción de PTH; por otro lado, la retención de PO_4^- disminuirá la síntesis del calcitriol, lo cual disminuye las cifras de calcio plasmático, provocando el hiperparatiroidismo, en unión de la depresión del efecto directo del calcitriol sobre la secreción de PTH; no obstante, hay quien plantea que el P elevado es capaz de aumentar, de forma directa, la secreción de PTH.

Otras causas de reducción de la excreción urinaria de P son el hipoparatiroidismo, la acromegalia y la tirotoxicosis, así como el síndrome de calcinosis tumoral. En el mieloma múltiple se puede ver la llamada pseudohiperfosfatemia, ya que la proteína de mieloma se une al PO_4^- e interfiere con la medición colorimétrica de este.

Manifestaciones clínicas. La clínica de este trastorno es un reflejo de la hipocalcemia y la calci-

ficación ectópica, a la cual se asocia con frecuencia, de manera que los síntomas y signos que provoca son muy parecidos a los de la hipocalcemia, y pueden manifestarse por diarreas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, trastornos de conciencia que pueden llegar al coma, convulsiones, tetania, calambres musculares, debilidad e incluso ceguera.

Tratamiento. Las medidas consisten en:

- Resolver la causa del trastorno.
- Tratar los trastornos electrolíticos asociados.
- Reducir la absorción intestinal de PO_4^- mediante:
 - Disminución del aporte de P en la dieta (dar dieta con bajo contenido potásico).
 - Ingestión de sales de aluminio, magnesio o calcio, capaces de fijar el PO_4^- .
 - En casos de insuficiencia renal no usar sales de aluminio por el peligro de la acumulación de este.
- Utilizar solución salina isotónica, acetazolamida y bicarbonato, si la función renal es elevada, para incrementar la excreción renal de PO_4^- .
- En casos de hipocalcemia con insuficiencia renal añadida a la hiperfosfatemia, la hemodiálisis es el tratamiento de elección.

HIPOCLOREMIA

Concepto. Se define como la existencia de un Cl⁻ sérico por debajo de 95 mmol/L. Aunque es una de las determinaciones electrolíticas que, al igual que el Na⁺, K⁺ y HCO₃⁻, más se realizan en los cuidados intensivos, el hecho de que la mayor parte de sus movimientos

corporales y el manejo gastrointestinal y renal se ejecuten acompañando al sodio, hacen que las evaluaciones de los trastornos del Na^+ sustituyan a las del Cl^- y este pase a un segundo plano, pero con más influencia y necesidad de análisis cuando se acompañan de trastornos o desbalances ácido-básicos, aspecto que será estudiado en el capítulo correspondiente.

Etiología y patogenia. El Cl^- tiene una estrecha relación en su manejo renal con la filtración glomerular y reabsorción tubular proximal de Na^+ , con el intercambio con el K^+ y el H^+ y con la regulación del HCO_3^- en la nefrona distal a través del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

Cuando hay una concentración de volumen, aumenta la reabsorción tubular proximal del Cl^- y ello lleva a una disminución de su aporte distal, lo cual disminuye la secreción de HCO_3^- por la nefrona distal, ya que en esta situación aumentarán o no se regulará la excreción renal de HCO_3^- ; ello requerirá una pérdida concurrente de Na^+ , lo que agravaría la depleción de volumen.

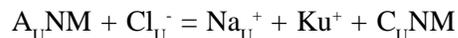
En las hipocloremias que no se acompañan de contracción de volumen, el Cl^- urinario es casi despreciable, con menor posibilidad para resorción a través de la nefrona, por lo tanto, menos Na^+ será reabsorbido en el tubuli proximal y existirá más Cl^- disponible para el intercambio con el K^+ y el H^+ ; en la medida que se desarrolla la alcalosis metabólica, aún menos sodio será reabsorbido y esto hará que la tendencia sea hacia la depleción de volumen, la cual estimulará a la aldosterona, perpetuando las pérdidas renales de K^+ e H^+ .

Como el Cl^- y el Na^+ son excretados en la orina de forma paralela, sus valores deben reflejar el estado del volumen del LEC, si no existen trastornos ácido-básicos que puedan alterar el manejo renal del Cl^- y el Na^+ , de manera que un Cl^- urinario bajo (menor que 15 mmol/L) confirma que un Na^+ urinario bajo se corresponde con una depleción de volumen; sin embargo, si ello se acompaña de una acidosis metabólica hiperclorémica o una necrosis tubular aguda, el Cl^- urinario será alto (mayor que 20 mmol/L) mientras que el Na^+ urinario persistirá bajo.

De igual forma, el uso de diuréticos de asa (furosemida y bumetanida) inhibe el transporte activo de Cl^- en el asa ascendente gruesa y serán predominantemente caluréticos, aunque también son natriuréticos.

En la orina, el anión Cl^- y los cationes Na^+ y K^+ pueden ser medidos de forma rutinaria, pero existen otros aniones, habitualmente no medidos, que incluyen el HCO_3^- , SO_4^- , PO_4^- y otros aniones orgánicos, junto a otros cationes que tampoco se miden de rutina, como el NH_4^+ , Ca^{++} y Mg^{++} , de manera que al igual que existe

el término anión gap sérico, existirá el término catión gap urinario, según la siguiente fórmula:



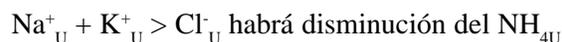
$A_U\text{NM}$: aniones urinarios no medidos.

$C_U\text{NM}$: cationes urinarios no medidos.

Por tanto, eliminando los aniones y cationes urinarios no medidos se puede establecer el cálculo del catión gap urinario de la manera siguiente:

$$\text{Cación gap urinario} = \text{Na}_U + \text{K}_U - \text{Cl}_U$$

Sus cifras normales pueden oscilar desde 34 hasta 54 mmol/L, de manera que si:



De forma más específica, si el catión gap urinario está por debajo de 34 mmol/L, las pérdidas urinarias de NH_4^+ aumentarán, debido a las pérdidas gastrointestinales de HCO_3^- (diarreas, íleo paralítico, drenajes), pérdidas renales de HCO_3^- (acidosis tubular renal proximal o uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica) o sobrecarga de Cl^- o ClNH_4 , pero si el catión gap urinario fuera mayor que 54 mmol/L, disminuiría la excreción de NH_4 y puede pensarse en la existencia de una acidosis tubular renal distal.

El tractus gastrointestinal es capaz, tanto de absorber como de excretar Cl^- , pero su excreción aumenta con las diarreas, el íleo paralítico y los drenajes o fístulas intestinales de alto flujo. Las principales causas de hipocloremia pueden verse en el cuadro 4.22.

Manifestaciones clínicas. Las principales manifestaciones clínicas se asocian con la hiponatremia y la depleción de volumen que con frecuencia la acompañan y hacen que prácticamente no existan manifesta-

Cuadro 4.22. Causas de la hipocloremia

-
- Alcalosis metabólica
 - Acidosis respiratoria crónica
 - Sobrehidratación
 - Sobretratamiento con soluciones hipotónicas
 - Hiponatremia
 - Quemaduras
 - Enfermedad de Addison
 - Terapia con diuréticos de asa
 - Diarreas crónicas
 - Íleo intestinal prolongado
 - Fístulas intestinales de alto flujo
 - Síndrome de secreción inapropiada de HAD
-

ciones clínicas específicas de la hipocloremia en sí; aunque cuando el Cl⁻ está por debajo de 85 mmol/L, el íleo paralítico y la hipotensión arterial son hallazgos bastante comunes.

Tratamiento. En las situaciones de hipocloremia, sobre todo cuando el Cl⁻ está por debajo de 85 mmol/L, deben seguirse los principios terapéuticos siguientes:

- Evaluar el estado del volumen del LEC y si hay contracción de este, corregirla con ClNa isotónico.
- Si coexiste la hipocloremia con alcalosis metabólica hipopotasémica, corregir simultáneamente la hipocloremia y la hipocaliemia con ClK.
- Los elementos que aportan Cl⁻ ante una severa hipocloremia son: el ClNa, ClK, Cl₂Ca, ClNH₄, arginina-ClH, lisina-ClH y ClH. Para que el ClNH₄, la arginina y la lisina puedan liberar Cl⁻ e H⁺ es necesario que exista una buena función hepatorenal.
- La fórmula clásica para administrar Cl⁻ en las hipocloremias severas es:

$$\text{mmol de Cl}^- \text{ a administrar} = 0,2 \times \text{peso en kg} \times (\text{Cl}^- \text{ deseado} - \text{Cl}^- \text{ medido})$$

No se recomienda administrar más de 4 mmol/kg del ion Cl⁻ en las primeras 4 horas; el cálculo del Cl⁻ debe pasarse en infusión en 12 horas.

- Las presentaciones habituales de compuestos que contienen Cl⁻ y la cantidad respectiva de este son:
 - Frascos de ClNa al 0,9 % de 500 y 1 000 mL, que contienen 154 mmol/L de Cl⁻.
 - Ámpulas de 20 mL de ClNa al 20 %, que contienen 75 mmol de Cl⁻.
 - Ámpulas de 10 mL de ClK, que contienen 20 mmol de Cl⁻.
 - Ámpulas de 10 mL de Cl₂Ca, que contienen 20 mmol de Cl⁻.
 - ClNH₄ en ámpulas de 20 mL que contienen 83,5 mmol/Cl⁻.
 - Clorhidrato de arginina con 47,5 mmol/dL de Cl⁻.
 - Soluciones de ClH al 0,1 o 0,15 N, que contienen 100 y 150 mmol de Cl⁻ por litro respectivamente.

HIPERCLOREMIA

Se define como la existencia de Cl⁻ plasmático por encima de 106 mmol/L; es un trastorno poco frecuente. Sus causas principales son:

- Acidosis metabólica hiperclorémica.
- Alcalosis respiratoria.

- Diabetes insípida.
- Administración excesiva de soluciones cloruradas isotónicas o hipertónicas.
- Intoxicación por bromuro.
- Lesiones del tallo cerebral.
- Acidosis tubular renal.
- Insuficiencia renal.

Sus síntomas principales son: sed, sobresaltos musculares, sobre todo en músculos faciales, temblores, confusión, estupor y fiebre moderada.

Generalmente, cuando el Cl⁻ está por debajo de 115 mmol/L es muy raro que presente síntomas clínicos, pero por encima de esa cifra o en presencia de síntomas clínicos, es necesario tratar el trastorno, suspendiendo el aporte de Cl⁻ y provocando una hemodilución, pero monitoreando muy estrechamente el Cl⁻ y, sobre todo, el Na⁺.

BIBLIOGRAFÍA

- Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, et al. Hyperkalemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1998;158:917-924.
- Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000;58:2084-2092.
- Andresli TE. Disorders of fluid volume, electrolytes and acid-base balance. En *Cecil's Textbook of Medicine*. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC. Philadelphia: Saunders, 1992; p.449-513.
- Ayos JC, Varon J, Fraser CL. Pathogenesis and management of hyponatremic encephalopathy. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:452-459.
- Ayus MS. Cardiovascular actions of magnesium. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 175-182.
- Berl T. Treating hyponatremic: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990;37:357.
- Caballero López A. Trastornos del balance hidromineral y equilibrio ácido básico. En *Terapia Intensiva*. La Habana: Ciencias Médicas, 1989; p.191-308.
- Carlotti APCP, Bohn D, Mallie J-P, et al. Tonicity balance and not electrolyte-free water calculations more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med* 2001;27:921-924.
- Dauids MR, Edoute Y, Halperin ML. Approach to a patient with acute polyuria and hypernatremia: A need for the physiologic approach of McCance at the bedside. *Netherlands J Med* 2001;58:103-110.
- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology; a problem-based approach. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
- Carlstedt F. Hypocalcemic syndromes. *Crit Care Clin* 2001;17(1): 139-153.
- Dacey MJ. Hipomagnesium disorders. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 155-173.
- Fall PJ. Hyponatremia and Hypernatremia: A systematic approach to causes and their correction. *Crit Care Clin* 2000; 107(5): 75-82.

- Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis: hipokalemia and hiperkalemia. *Crit. Care Clinics* 2002; 18(2).
- _____. Disorders of potassium metabolism. In: SukiWN, MassrySG, editors. *Therapy of renal diseases* Boston: Kluwer; 1997. p. 53-84.
- _____. Hypokalemia. *New Engl J Med* 1998;339:451-8.
- _____. Gennari FJ. Metabolic alkalosis. In: Johnson, FeehallyJ, editors. *Comprehensive clinical nephrology* New York: Mosby; 2000. p. 13.1-8.
- Simon DB, Lifton RJ. The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 1996;271:F961-966.
- Wiederkehr MR, Moe OW. Factitious hyperkalemia. *Am J Kid Dis* 2000;36:1049-1053.
- Halperin ML and Bohn D. Clinical approach to disorders of salt and water balance: Emphasis of integrative physiology. *Crit Care Clinics* 2002;18(2).
- Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 125-138.
- Kugler JP. Hyponatremia and Hypernatremia . *Am Fam Physician* 2000; 61(12): 3623-3630.
- Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-228.
- Laumat S, Berl T. The hyponatremic patient practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1599.
- Layon JA, Bernard WC, Kirby RR. Fluid and electrolytes in the critically ill. En *Critical care*. Civetta JM, Taylor RW, Kirby RF. Philadelphia: Lippincott, 1992; p.457-480.
- Lee CT. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2000; 28(3): 264-268.
- Oh MS, Carrol HJ. Disorders of sodium metabolism hypernatremia and hyponatremia. *Crit Care Med* 1992;20:94-103.
- Papadakis MA. Fluid and electrolyte disorders. En *Current Medical Diagnosis and treatment*. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Appleton & Lange, 1994; p.711-735.
- Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM and Girbes ARJ. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 2022-2025.
- Porzio P, Halberthal M, Bohn D, et al. Design of a treatment for acute symptomatic hyponatremia: ensuring the excretion of a predictable amount of electrolyte-free water. *Crit Care Med*.2000;28:1905-1910.
- Sands JM, Layton HE. Urine concentrating mechanism and its regulation. In: SeldinDW, GiebischG, editors. *The kidney: physiology & pathophysiology*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1175-1216.
- Rodríguez Soriano J. Bartter's syndrome comes of age. *Pediatrics* 1999; 103(3): 663-664.
- Rosenthal MH, Arieff AI. Fluid and electrolyte therapy in patients during and after surgery. *Current Opinion in Crit Care* 1995;1:469-477.
- Shines GT, Duke JHJ. Fluid and electrolyte management in manual of preoperative and postoperative care. San Francisco: McGraw-Hill, 1987; p. 917-922.
- Shires GT, Canizaro PC, Shines GTI, Lowry SF. Fluid, electrolytes and nutritional management of the surgical patient. En *Principles of surgery*. Schwartz SI, Shines GT, Spencer FC. New York: McGraw-Hill, 1989; p.83-88.
- Sterns RH, Silver SM, Spital A. Hyponatremia. In: SeldinDW, GiebischG, editors. *The kidney: physiology & pathophysiology* Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1217-1238.
- Souport A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996;46:149.
- Subramanian R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine* 2000; 79(1): 1-8.
- Zaloga GP. Electrolyte disorders. En *Critical Care*. Civetta JM, Taylor RW, Kirby RF. Philadelphia: Lippincott, 1992; p.481-508.
- Zarinetchi F, Berl T. Evaluation and management of severe hyponatremia. *Adv Int Med* 1996;41:251.
- Zaritsky A. Unmeasured anions: deja vu all over again (Editorial) (Comments). *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1672-1673.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

A. CABALLERO LÓPEZ

El examen de laboratorio que más se indica a los pacientes graves es, sin lugar a duda, la gasometría, ya que el enfermo crítico sufre, con relativa frecuencia, desequilibrios en su status ácido-básico, los cuales interactúan de modo dinámico con el balance acuoso y electrolítico, como consecuencia de las afectaciones o lesiones de órganos vitales.

Los estudios de Boyle, en el siglo xvii, y los aportes de Dalton, Henry y Gay Lussac, en el siglo xviii, relacionados con las presiones y sus relaciones con los gases, la temperatura, etc., fueron precondiciones importantes para el desarrollo y conocimiento de la fisiología, el metabolismo y la aplicación clínica de los trastornos del equilibrio ácido-básico.

La palabra ácido viene de la raíz latina *acere*, que quiere decir agriarse, y la palabra álcali proviene del árabe *alquili*, que significa ceniza vegetal; en los primeros 15 siglos de nuestra era, el conocimiento sobre ácidos y bases fue muy rudimentario y poco científico; a principios del siglo xvi, el médico Paracelso plantea la teoría de que algunas enfermedades internas eran causadas por depósitos alcalinos y necesitaban ácidos para su curación. Estas ideas erróneas se desarrollaron fuertemente durante este siglo estimuladas por los resultados de los trabajos experimentales de Johann Baptist Van Helmont, quien anunció que las bases neutralizaban los ácidos y, además, reconoció la existencia de un gas que él llamó silvestre y que más tarde resultó ser el CO₂, en épocas tan pretéritas como el 1652.

El médico alemán Otto Tachenius trabajó mucho tiempo de forma experimental sobre este tema y declaró: "en todas las cosas encontrarás por todas partes lo ácido y lo básico". El químico inglés Robert Boyle fue

un crítico abierto de casi todas las teorías enunciadas hasta ese momento, negó que los ácidos y las bases fueran causa de enfermedades y negó también el anterior enunciado de Tachenius. En 1692 Newton planteó la hipótesis de que "los ácidos se caracterizan por tener una gran fuerza de atracción y, por tanto, todo lo que atrae y es atraído con fuerza puede ser llamado ácido".

A mediados del siglo xviii, Carl Scheele y John Priestley descubren, de forma independiente, el oxígeno y en la segunda mitad de este siglo los aportes de Antoine Lavoisier, Bertholet, Humphry Davy, Gay Lussac y otros contribuyeron a un mejor conocimiento de los ácidos y las bases, sin describir aún los principios fundamentales.

La pandemia del cólera en los comienzos del siglo xix permitió la descripción de la acidosis como secundaria a pérdida de bases, y ello llevó a Thomas Latta a administrar 10 L de líquido con sustancias básicas por vía i.v. en corto tiempo, con lo cual recuperó a un paciente, pero sus resultados no pudieron ser reproducidos a causa de la hipotonicidad, ausencia de esterilización y de potasio en la solución utilizada.

En 1877, Friedrich Walter mide, por primera vez, el dióxido de carbono en plasma, para evaluar la reserva alcalina, además, trata exitosamente con bases una acidosis metabólica y describe la clínica progresiva de esta. En esta misma época y región (Strasburgo), Kussmaul describe la hiperventilación en la acidosis metabólica del diabético; su sucesor como profesor de Medicina, Bernard Naunyn, introduce el término acidosis y lo define como una producción excesiva de ácidos.

En 1887, el sueco Svante Arrhenius fue el primero en adscribir acidez a los iones H⁺ disociados de los áci-

dos, en su famosa teoría de la disociación electrolítica, pero su concepto de alcalinidad, que según él estaba en relación con los iones hidroxilo disociados de las bases, no resistió el avance del conocimiento, aunque creó los fundamentos para comprender mejor el papel de las sustancias tampones en el metabolismo ácido-básico del ser humano.

En este mismo año, Ostwald mide por primera vez las concentraciones de iones H^+ y Nerst, en 1889, define su famosa ecuación de Nerst sobre el potencial del electrodo; en 1897 y 1900, Rottger y Höber dan a conocer el primer electrodo para medir concentraciones de H^+ , el cual fue mejorado por Sorensen en 1901; este autor introduce el término pH en los comienzos del siglo xx y Hasselbach logra un electrodo para medir el pH en presencia de CO_2 , lo cual es realizado por Ludsgaard en 1912; sin embargo, estos primeros electrodos no pudieron imponerse en la práctica diaria y solo quedaron como parte de la historia.

En 1912 Hasselbach demuestra que al elevarse la PCO_2 aumenta la acidez, y Henderson define, en 1913, que en la acidosis metabólica realmente existe más una falta o déficit de bases que un exceso de ácidos; tres años más tarde, el propio Hasselbach transforma la ecuación que Henderson había enunciado en 1905, relacionada con el sistema amortiguador del H_2CO_3/HCO_3^- , aplicándole una fórmula logarítmica y con la utilización del término pH, recientemente creado por Sorensen; de esta manera hace aparecer la ya clásica ecuación de Henderson-Hasselbach.

Entre 1918 y 1921 diferentes autores estudian y definen con claridad los principales trastornos ácido-básicos existentes, los cuales son resumidos con precisión en una publicación de Van Slyke en 1921; 1923 fue el año en que el dinamarqués Bronsted y el inglés Lowry, de forma independiente, establecieron el concepto usado hoy de ácido y base.

Ácido: Toda sustancia capaz de liberar hidrogeniones.

Base: Toda sustancia capaz de captar hidrogeniones.

Las décadas del 40 y del 50 fueron testigo de los trabajos de Robert Putts sobre la regulación renal del equilibrio ácido-básico, pero no fue hasta la década del 50 cuando los conceptos y avances tecnológicos relacionados con el status ácido-básico de los pacientes abandonaron los laboratorios de experimentación y los esfuerzos aislados y anecdóticos, y formaron parte de la atención clínica del enfermo crítico; esto coincidió con la creación de las unidades de terapia intensiva.

En 1959 se construyeron los dos primeros equipos de gasometría que se usaron en la práctica clínica; Jhon Severinghaus, de California, fabricó el primer equipo

que usó electrodos para medir PO_2 , PCO_2 , y pH, el cual fue fabricado y distribuido comercialmente en los primeros años por varias firmas productoras. En ese mismo año, la firma Radiometer, creada desde 1935, fabricó el primer modelo de gasometría con medición de pH/ PCO_2 , que permitió introducir el cálculo del exceso de bases (EB) como un parámetro metabólico puro en los trastornos ácido-básicos a partir de las investigaciones y resultados de los trabajos de los dinamarqueses Paul Astrup y su colaborador Ole Sigaard Andersen, al cual llamaron AME-1 *Astrup Micro Equipment* (Fig. 4.11).



Fig. 4.11. Primer equipo de gasometría fabricado por Radiometer, en 1959, y llamado AME-1 *Astrup Micro Equipment*.

Además se avanzó notablemente en la fabricación, automatización, minimización y mejores condiciones de mantenimiento de los electrodos y su vinculación con computadoras, para cálculo de parámetros, almacenamiento de datos y análisis de tendencias; estos fueron los más notables avances ocurridos al principio de esta segunda mitad del siglo xx:

- 1956: Leland Clark desarrolló el electrodo polarográfico, que lleva su nombre, para la medición de la PO_2 .
- 1957: Sanz perfecciona el electrodo para la medición del pH.
- 1957: Richard W. Stone desarrolla el electrodo para medir PCO_2 , el cual es perfeccionado, en 1958, por Severinghaus.

Es también en esta década que la firma Radiometer lanza al mercado el primer gasómetro de uso clínico que muy rápido se expande por el mundo desarrollado; en 1973, esta firma presenta también el primer gasómetro controlado con computadora (ABL-1), con el cual ya se sustituyen las mediciones o cálculos manuales del técnico (nomogramas) para el cálculo de parámetros metabólicos derivados de las mediciones directas, lo que garantizó mayor confiabilidad (Fig.4.12).

Esta línea de equipos ha continuado desarrollándose y ha ido incorporando nuevas mediciones y cálculos, así como conceptos y análisis teóricos como el *deep picture*, todo lo cual ha permitido afirmar que en esta segunda mitad del siglo xx, los avances en este campo han sido mayores que los obtenidos en toda nuestra era; hoy día, el estudio de los gases en sangre constituye un instrumento indispensable en la evaluación integral del paciente crítico (Fig. 4.13).

DEFINICIONES Y CONCEPTOS

pH. Indica la acidez o alcalinidad de la muestra y se define como el logaritmo negativo de la actividad de los iones H⁺.

$$\text{pH} = - \text{Log H}^+$$

Mediante el desarrollo de la ecuación de Henderson podemos arribar a la ecuación de Henderson-Hasselbach modificada, teniendo en cuenta que la concentración

de iones H⁺ resultante de la disociación del ácido carbónico (CO₃H₂) es gobernada por la interrelación de ácidos, bases y tampones de la sangre.



La ley de acción de masas de la ecuación indica que el producto de las concentraciones de la derecha dividido por las concentraciones de la izquierda es igual a una constante:

$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Si se quiere expresar la concentración de iones H⁺ en forma de pH, se debe aplicar la función logarítmica a ambos lados de la ecuación:

$$\text{Log K} = \text{Log} \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

y con despejes consecutivos se obtendrá:

$$\begin{aligned} \text{Log K} &= \text{Log} [\text{H}^+] + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \\ - \text{Log} [\text{H}^+] &= - \text{Log K} + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \end{aligned}$$

Como ya ha sido definido, el pH es el logaritmo negativo de las concentraciones de iones [H⁺] y el Log K



Fig. 4.12. Primer equipo de gasometría controlado por computadora.

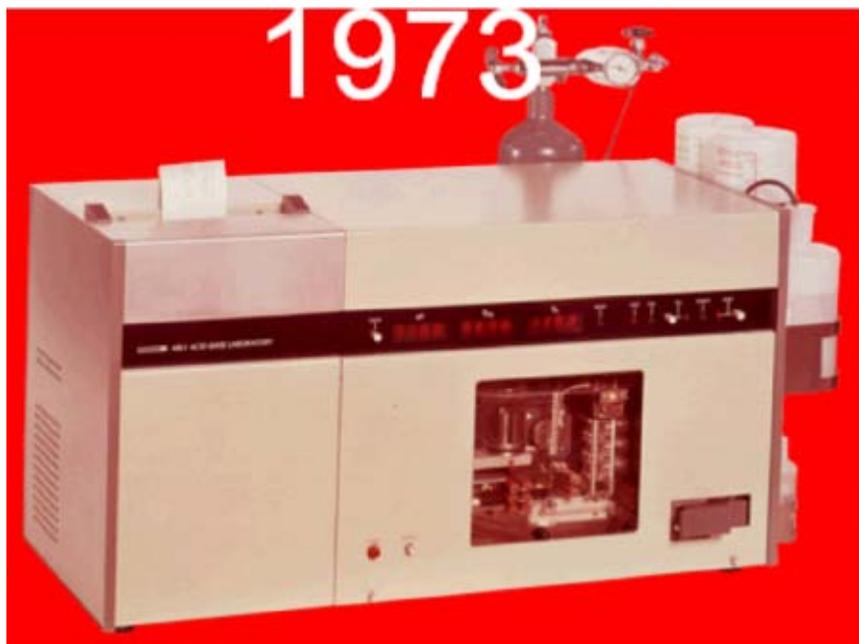


Fig. 4.13. Primer equipo automático de gasometría de la Serie 700, fabricado por Radiometer.

será definido como P_k , de manera que, sustituyendo, tendremos:

$$pH = P_k + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

El P_k representa el valor del pH, al cual el soluto estará 50 % disociado, de forma que si el pH se hace igual al P_k , las concentraciones del ion bicarbonato (HCO_3^-) y del H_2CO_3 serán idénticas y como las concentraciones de H_2CO_3 serán dependientes de la cantidad de CO_2 disuelto, y a su vez esta dependerá de su solubilidad o coeficiente de solubilidad, que es de 0,0301, y de la presión parcial del CO_2 , podremos entonces, para facilitar la medición, hacer la siguiente sustitución:

$$pH = P_k + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,0301 \times \text{PCO}_2}$$

Si se quiere hallar la concentración de iones H^+ en un paciente se aplica la fórmula:

$$\text{H}^+ = 24 \times \frac{\text{PaCO}_2 \times 0,301}{\text{HCO}_3^-} = \text{nmol/L}$$

El valor 24 sale del producto de la $K = -\text{Antilogaritmo}$ y el coeficiente de solubilidad del CO_2 (0,0301).

Los límites de pH compatibles con la vida son de 6,80 a 7,80 (entre 16 y 160 nmol/L de H^+), de manera que mientras más bajas sean las concentraciones de H^+ más

alto será el pH y viceversa; el pH normal en sangre arterial es de 7,35 a 7,45 (entre 45 y 35 nmol/L de H^+).

El metabolismo intracelular requiere un estrecho rango de hidrogeniones libres para garantizar un eficiente funcionamiento de sus procesos bioquímicos y enzimáticos, que a su vez permiten el funcionamiento de los órganos vitales. Las sustancias ácidas que proporcionan las concentraciones de H^+ (normales y anormales) se pueden dividir en:

- Ácidos volátiles: H_2CO_3 .
- Ácidos no volátiles:
 - Ácidos orgánicos.
 - Ácidos inorgánicos.
 - Ácido láctico.
 - Cetoácidos.

Por cada 20 mm de Hg de aumento de la PaCO_2 , el pH disminuirá 0,10 U y por cada 10 mm de Hg de disminución del PCO_2 el pH aumentará 0,10 U; por otro lado, el pH medido en los equipos de gasometría se calcula a una temperatura estándar de 37 °C, y hay tendencias bastante generalizadas con las que se corrigen los valores medidos según la temperatura del paciente, aunque no existen bases científicas absolutas que hagan pensar que los valores corregidos son más confiables que los obtenidos a temperatura estándar.

Cuando los cambios en el pH se relacionan con cambios en la PCO_2 , el trastorno es de origen respiratorio, y cuando se relacionan con el bicarbonato o el exceso de bases, el trastorno ácido-básico es de origen metabólico.

En sentido general, los mecanismos que provocan un aumento de las concentraciones de H^+ son:

- Deficiente eliminación de CO_2 (hipoventilación).
- Insuficiente aporte de oxígeno a las células.
- Producción de ácidos anormales, los más conocidos son: ácido β hidroxibutírico y ácido acetoacético.
- Insuficiente eliminación de ácidos no volátiles por el riñón.

PCO_2 . Es la presión parcial de CO_2 en una fase gaseosa, en equilibrio con la muestra de sangre; este parámetro constituye el termómetro principal de las alteraciones respiratorias del balance ácido-básico.

Hipoventilación = $PaCO_2$ elevada.

Hiperventilación = $PaCO_2$ baja.

Las variaciones de la $PaCO_2$ pueden demostrarnos, como ya hemos visto, cambios predecibles, con bastante aproximación, de los valores del pH.

El CO_2 es un producto del metabolismo celular de grasas, carbohidratos y, en menor proporción, proteínas; desde la célula donde se produce difundirá hacia el compartimiento extracelular y una parte importante de él penetrará en el hematíe y provocará la siguiente reacción:



La anhidrasa carbónica (AC) cataliza esta reacción hacia la derecha y hace que la mayor parte del CO_2 se transporte hasta los pulmones en forma de HCO_3^- ; en ese lugar, la reacción se invierte hacia la izquierda y, por gradiente de presión entre el capilar pulmonar y el alvéolo, el CO_2 se elimina en el aire espirado.

Por lo general, la cantidad de CO_2 eliminado es igual a la cantidad generada metabólicamente, y un adulto normal produce entre 15 y 20 000 mmol de CO_2 en 24 horas.

La PCO_2 está determinada por la cantidad de CO_2 libre en el plasma, es decir, no unida a la hemoglobina o formando parte del HCO_3^- u otros compuestos, y se determina por las variables implicadas en la siguiente ecuación:

$$PCO_2 = PB \times 22,26 \frac{\text{Producción de } CO_2}{\text{Ventilación alveolar}}$$

PB: presión barométrica.

PO_2 . Es la presión parcial de oxígeno en la sangre y se expresa por la cantidad de oxígeno libre en el plasma.

La PO_2 medida en la arteria, en la vena o en el capilar, es un importante factor que influye en el aporte de oxígeno a los tejidos, pero también lo hacen otros factores, como el gasto cardiaco, la perfusión específica a órganos y tejidos, y los factores que afectan la curva de disociación de la oxihemoglobina, entre otros.

En resumen, la PaO_2 refleja solamente el aporte de oxígeno de los alvéolos al capilar pulmonar y la SaO_2 expresará la utilización de la capacidad de transporte actual del oxígeno por la Hb en la sangre arterial, de manera que puede darse el caso de que a pesar de tener una PaO_2 y una SaO_2 normales, la disponibilidad del oxígeno por los tejidos sistémicos o específicos pueda estar alterada, razón por la cual se necesitan calcular otros parámetros de la oxigenación o hacer un análisis teórico más profundo, que la firma Radiometer ha divulgado con el nombre de *deep picture*, el cual comprende el análisis y profundización en el aporte de oxígeno, su transporte y liberación.

$CtCO_2$. Es la concentración total de CO_2 existente en el plasma, es decir, el CO_2 libre y el unido a la Hb y a otros compuestos; puede calcularse por la fórmula siguiente:

$$CtCO_2 = 0,0301 \times PaCO_2 + HCO_3^-$$

El aumento de este parámetro expresará un incremento de la producción o disminución de la eliminación del CO_2 , tanto por vía respiratoria como renal, por tales motivos, sus variaciones pueden expresar alteraciones ácido-básicas respiratorias y metabólicas, y, aisladamente, no es un buen parámetro para determinar el origen de los desequilibrios ácido-básicos, razón por la cual no es de uso común en la clínica.

HCO_3^- (bicarbonato actual). Es la concentración de carbonato de hidrógeno en el plasma de una muestra, la cual se calcula usando los valores medidos por los electrodos de pH y PCO_2 , mediante la ecuación de Hendersen-Hasselbach. Su medición o cálculo incluye, además del bicarbonato, los carbonatos y los carbamatos.

$$HCO_3^- = 0,0301 \times PCO_2 \times 10 \left(\frac{pH - Pk}{0,9524} \right)$$

Pk: 6,161

En las personas normales, el HCO_3^- y el estándar bicarbonato son iguales, pero en condiciones anormales pueden ser diferentes.

Es un parámetro parecido a la reserva alcalina y un valor elevado de HCO_3^- puede deberse a una alcalosis metabólica o a una respuesta compensatoria de una acidosis respiratoria crónica o subaguda; por el contrario, cuando sus cifras están disminuidas, ello es debido a una acidosis metabólica o a una compensación de una alcalosis respiratoria.

Estándar bicarbonato (SB). Es la concentración de HCO_3^- en plasma de sangre equilibrada con un gas que tiene una PCO_2 de 40 mm de Hg y una PO_2 mayor que 100 mm de Hg o igual, a una temperatura de 37 °C; todo ello, al eliminar variaciones en la PCO_2 y la PO_2 , lo convierte en un parámetro puramente metabólico, de manera que no ocurren variaciones en su medición, debido a mecanismos compensatorios como sucede con el bicarbonato actual. Como es lógico, el cálculo no expresa la totalidad de las alteraciones metabólicas del paciente, pues únicamente mide la participación del HCO_3^- en los trastornos y este participa en solo el 60 % de la regulación.

En la práctica diaria es un valioso parámetro auxiliar en la evaluación de los problemas metabólicos, pero siempre debe ser interpretado en relación con los valores medidos de pH y PCO_2 antes de iniciar una terapéutica.

Bases buffer o tampones (BB). Es un parámetro muy poco utilizado en la práctica clínica y expresa el estado de los cuatro sistemas buffer o tampones de la sangre (bicarbonato, hemoglobina, proteínas y fosfatos). Es un parámetro puramente metabólico, pero el estándar bicarbonato y el exceso o déficit de bases lo han sustituido en la práctica diaria.

Exceso o déficit de base actual (EBA/DBA). Es la diferencia de concentración de una base fuerte en la sangre total y en la misma sangre titulada con ácido o base fuerte de:

$$\text{pH} = 7,40 \quad \text{PCO}_2 = 40 \text{ mm de Hg} \quad t = 37 \text{ }^\circ\text{C}$$

Constituye una medición *in vitro* y por esa razón es poco usada en la práctica clínica.

Exceso o déficit de base estándar (EBE/DBE). El cálculo de este parámetro fue introducido por Paul Astrup y Ole Sigaard Anaersen, en 1960, con el nombre de exceso de base, aunque en la práctica puede haber exceso o déficit de base y por ello se ha incorporado también el término déficit de base.

Es una expresión *in vitro* del exceso de bases. Su cálculo se refiere a un modelo de líquido extracelular (una parte es diluida por dos partes de su propio plasma) usando un valor estándar para la concentración de Hb del líquido extracelular (incluida la sangre) de 3 mmol/L.

Este parámetro es independiente de la PCO_2 y, por tanto, sus variaciones siempre expresan aumento o disminución de hidrogeniones, provenientes de ácidos no volátiles. Sus valores forman parte de la fórmula de Astrup-Mellemgard y de Shapiro para la corrección de los trastornos metabólicos.

Los gasómetros más modernos han incorporado en su tecnología un grupo de *parámetros oximétricos* que son de inestimable valor para la interpretación de los trastornos ácido-básicos y en particular para la confirmación diagnóstica de las dishemoglobinemias; los principales se definen a continuación:

Hemoglobina (Hb). Es la concentración de hemoglobina total de la sangre e incluye todos los tipos de hemoglobina (deoxyhemoglobina, oxyhemoglobina, carboxyhemoglobina, metahemoglobina y sulfahemoglobina). La Hb, entre otras causas, es una medida de la capacidad potencial de transportar oxígeno por la sangre arterial, la cual puede ser influida por la Hb efectiva (hemoglobina total-dishemoglobina), la fracción de hemoglobina oxigenada (FHbO_2) y la PO_2 .

Fracción de oxyhemoglobina (FHbO_2). Es definida como la relación entre las concentraciones de HbO_2 y la Hb.

$$\text{FHbO}_2 = \frac{\text{HbO}_2}{\text{Hb}}$$

Es una medida de la utilización de la capacidad potencial de transporte de oxígeno y sus altos valores expresarán una utilización adecuada de la capacidad potencial de la Hb para transportar oxígeno; de igual forma, nos alerta de un posible riesgo de hiperoxia, valores bajos de FHbO_2 que pueden ser causados por aporte de oxígeno inadecuado, presencia de dishemoglobinemias o cambios de la curva de disociación de la Hb hacia la derecha.

En los oxímetros de pulso se mide la saturación pulsátil del oxígeno (SpO_2) y no la FHbO_2 , aunque estas pueden ser iguales cuando no existan dishemoglobinemias.

Oxyhemoglobina (HbO_2). Es la concentración de oxyhemoglobina en la sangre. No constituye una relación, sino una medida directa.

Saturación del oxígeno (SaO_2). Es definida como la relación entre HbO_2 y la suma de la HbO_2 y la HHb (hemoglobina reducida o deoxyhemoglobina).

$$\text{SaO}_2 = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb}}$$

De manera que la SaO_2 no es más que el porcentaje de hemoglobina oxigenada u oxyhemoglobina en relación con la cantidad de Hb capaz de transportar

oxígeno en la sangre arterial. Su medición o cálculo permite la evaluación de la oxigenación y de la curva de disociación de la oxyhemoglobina.

Sus valores no están afectados por las dishemoglobinas y esto la diferencia de la FHbO₂.

Los factores que desvían la curva de disociación de la Hb a la derecha, disminuyen la afinidad del oxígeno por la Hb con la consiguiente elevación de la SaO₂; estos factores son:

- Aumento de la PCO₂.
- Aumento de la temperatura.
- Aumento de las concentraciones de 2-3-DPG.
- Aumento de iones H⁺ o disminución del pH.

Por el contrario, cuando los factores mencionados disminuyen, desvían la curva de disociación de la Hb a la izquierda, aumentan la afinidad del oxígeno por la Hb y ello se manifiesta por una baja SaO₂.

Deoxyhemoglobina o hemoglobina reducida (HHb). Es la parte de la hemoglobina total que potencialmente puede unirse al oxígeno, pero no lo está; el término deoxyhemoglobina es más correcto que el de Hb reducida, ya que tanto la deoxyhemoglobina como la oxyhemoglobina están reducidas, aunque la última es un ácido mucho más fuerte que la deoxyhemoglobina.

Fracción de carboxyhemoglobina (FCOHB). Es la relación entre la concentración de COHb y la hemoglobina total.

$$FCOHB = \frac{COHb}{Hb}$$

El monóxido de carbono (CO) se une reversiblemente con los ácidos ferrosos del grupo hem de la Hb, pero la afinidad de esta última por el CO es de 200 a 250 veces mayor que por el O₂. De manera que el CO ocupará los sitios de unión que le corresponderían al O₂ y, por tanto, este no se transportaría unido a la Hb, en los sitios ocupados por el CO, afectando la capacidad de transporte de O₂ de la Hb y disminuyendo la liberación hística del O₂ de la Hb, la causa de la desviación de la curva de disociación de la oxyhemoglobina hacia la izquierda. Los fumadores inveterados pueden tener niveles de carboxyhemoglobina de hasta el 15 % y los habituales tienen hasta el 5 %.

Fracción de metahemoglobina (FmetHb). Normalmente, la molécula de Hb contiene moléculas de hierro (Fe) reducido (Ferroso Fe⁺⁺) y cuando estas moléculas de iones Fe⁺⁺⁺ se oxidan, por variadas causas, pasan al estado férrico (Fe⁺⁺); estas moléculas de Hb recibirán el nombre de metahemoglobina (MetHb). De manera que al unirse el ion férrico (Fe⁺⁺)

a un grupo hem, este será incapaz de combinarse con el oxígeno y, por otra parte, este efecto provocará que el resto de los grupos hem, que permanecen en estado reducido, aumenten su afinidad por el oxígeno dificultando su liberación hística. Podemos entonces definir la FmetHb como la relación entre la concentración de metahemoglobina (MetHb) y la hemoglobina total de la sangre.

$$FmetHb = \frac{MetHb}{Hb}$$

Fracción de sulfahemoglobina (FSHb). Cuando un átomo de sulfuro se incorpora al anillo porfirínico de la mitad de una molécula de Hb normal, se dice que hay sulfohemoglobina (SHb), lo cual hace que esa mitad de la molécula de Hb no pueda unirse al oxígeno y le da a la sangre una coloración verdosa. A diferencia de lo que ocurre con la COHb y la MetHb, esta alteración estructural de la Hb no aumenta la afinidad del resto de las moléculas de Hb por el oxígeno, sino por el contrario, la disminuye y facilita así la oxigenación hística; la FSHb no es más que la relación entre la concentración de SHb y la Hb total de la sangre.

$$FSHb = \frac{SHb}{Hb}$$

P50 (presión de oxígeno al 50 % de saturación). Es un parámetro que refleja la afinidad de la Hb por el oxígeno y se calcula a partir de la PaO₂ en el eje horizontal y la SaO₂ en el eje vertical, extrapolándolo a lo largo de la curva de disociación de la oxihemoglobina, para un 50 % de SO₂; su confiabilidad es mayor cuando los valores de SaO₂ son mayores que el 97 % y disminuye cuando son menores que el 97 %. Hay factores que desvían la curva de disociación de la Hb hacia la izquierda, aumentan la afinidad de la Hb por el O₂ y dificultan su liberación hística, esos mismos factores en otras concentraciones tendrán un efecto inverso (Fig. 4.14).

Presión de extracción arterial de oxígeno (Px). Es un parámetro teórico calculado a partir de los efectos integrados de los cambios en la PaO₂ en la concentración total de oxígeno y en la afinidad de la hemoglobina por él, sobre la capacidad de la sangre arterial de aportar oxígeno a los tejidos. Normalmente, la diferencia en el contenido de O₂ entre la sangre arterial y la sangre venosa es de 2,3 mmol/L. Para el cálculo de la Px debe plantearse un gráfico que tenga la concentración total de oxígeno en el eje vertical, con la PaO₂ en el eje horizontal y la curva de disociación de la oxihemoglobina dentro del gráfico; al restarle

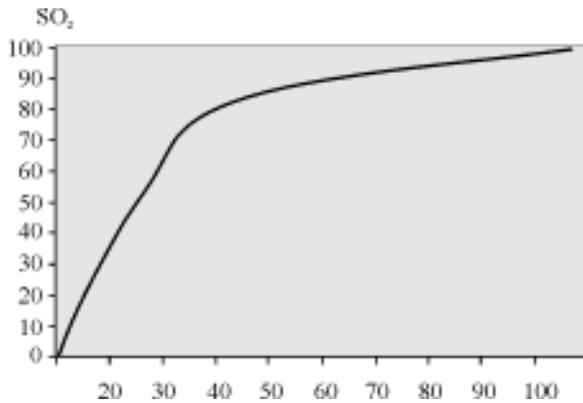


Fig. 4.14. Curva de desviación de la hemoglobina y factores que intervienen en su desviación.

2,3 mmol/L al contenido total de oxígeno medido o calculado y plotear una horizontal desde este nuevo valor de concentración total de oxígeno (CtO_2) contra la curva de disociación de la oxihemoglobina, y de ahí trazar una recta hacia el eje horizontal donde aparece una escala clásica de la PaO_2 , tendremos el valor del índice Px, confiable cuando la SO_2 es menor que el 97 % y poco confiable si es mayor que el 97 % (Fig. 4.15).

Captación de oxígeno. No es más que la cantidad de oxígeno que pasa desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares; está influenciada, principalmente, por

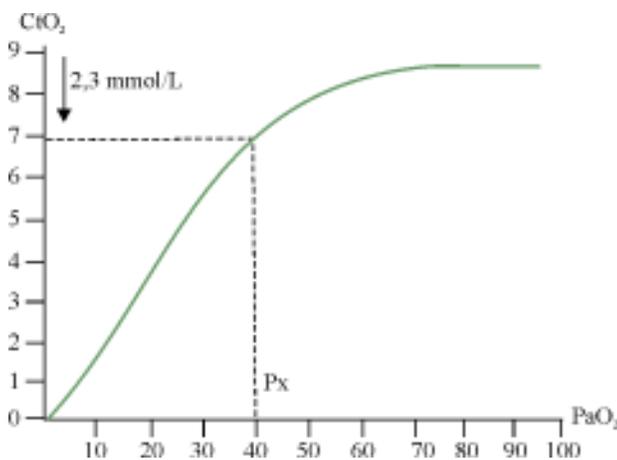


Fig. 4.15. Modo de calcular el Px.

la fracción inspiratoria de oxígeno (FI_{O_2}), la presión ambiental, el grado de *shunt* y la PCO_2 .

Transporte de oxígeno (TO). Es la cantidad de oxígeno transportado desde el ventrículo izquierdo hasta los capilares hísticos por la Hb de la sangre arterial; está influenciado por la Hb, la PaO_2 , la SaO_2 y las fracciones de dishemoglobina (FCO_{Hb} , F_{metHb} y $FSHb$); puede ser calculado usando las fórmulas que aparecen en el capítulo que hace referencia a las mediciones

hemodinámicas, pero puede ser evaluado mediante el cálculo de la concentración total de oxígeno (CtO_2), con la fórmula:

$$CtO_2 = Hb \times 1,39 \times HbO_2 + PaO_2 \times 0,0031$$

Liberación de oxígeno (DO_2). Es la cantidad de oxígeno disponible al nivel de los capilares sistémicos para el consumo hístico; puede ser calculada según la fórmula:

$$DO_2 = CaO_2 \times QT.10$$

La liberación de oxígeno a los tejidos está determinada por la afinidad de este a la hemoglobina, la cual es expresada por la P50 e influenciada por los factores que la modifican.

Contenido total del oxígeno (CtO_2). Representa la suma total del oxígeno libre en el plasma y del que se encuentra unido a la hemoglobina; constituye una expresión del transporte de oxígeno en la sangre arterial, y refleja los efectos integrados de cambios en la PaO_2 , la Hb y la P50.

Para transformar el CtO_2 medido en mmol/L a volumen/% se utiliza la siguiente ecuación:

$$CtO_2 \text{ (vol/\%)} = CtO_2 \text{ (mmol/L)} \times 2,241$$

VALORES NORMALES O ACEPTABLES DE LAS PRINCIPALES MEDICIONES DE GASES SANGUÍNEOS Y PARÁMETROS ÁCIDO-BÁSICOS

En la tabla 4.9 se verán, más que los valores normales, los rangos aceptables de las diferentes mediciones, con anterioridad conceptualizadas; se consideran como tal los valores que en la práctica diaria, como regla, no requieren intervenciones terapéuticas específicas o directas, fundamentalmente en lo que tiene que ver con el pH, PO_2 y PCO_2 .

De forma general, para el diagnóstico de los trastornos ácido-básicos es conveniente conocer las reglas siguientes:

- Un pH mayor que 7,45 evidencia una alcalemia.
- Un pH menor que 7,35 evidencia una acidemia.
- Una $PaCO_2$ mayor que 45 mmHg se corresponde, como regla, con una acidosis respiratoria.
- Una $PaCO_2$ menor que 35 mmHg se corresponde, como regla, con una alcalosis respiratoria.

Tabla 4.9. Valores normales o aceptables de los principales parámetros y cálculos gasométricos

Medición	Unidad de medida	Rango aceptable	
		Arterial	Venosa
pH	U	7,30-7,50	7,25-7,40
PCO ₂	mm Hg	30-50	40-60
PO ₂	mm Hg	70-100	29-40
CtO ₂	mmol/L	16-22	7-11
CtCO ₂	mmol/L		
HCO ₃ ⁻	mmol/L	21-27	21-27
EB	mmol/L	21-27	21-27
BB	mmol/L	45-55	45-55
EBA o DBA	mmol/L	± 4	± 4
EBE o DBE	mmol/L	± 4	± 4
Hb	g/L	120-160	120-160
FHbO ₂	Fracción	0,92-0,99	0,35-0,60
HbO ₂	%	92-100	35-60
SO ₂	%	94-99	35-60
HHb			
FCOHb	%	0,0-0,8	
FmetHb	%	0,2-0,6	
FSHb	%	0,0	
P50	mm Hg	27	
Px	mm Hg	32-43	
TO ₂	mL/min/m ²	570-1225	
DO ₂	mL/min/m ²	120-200	

- Un EB mayor que 3 mmol/L se corresponde, como regla, con una alcalosis metabólica.
- Un DB mayor que 3 mmol/L se corresponde, como regla, con una acidosis metabólica.
- Por cada 20 mmHg que aumenta la PaCO₂, el pH disminuirá 0,10 U.
- Por cada 10 mmHg que disminuya la PaCO₂, el pH aumentará 0,10 U.
- Un incremento agudo de la PaCO₂ de 10 mmHg, aumentará el HCO₃⁻ en 1 mmol/L.
- Una disminución aguda de la PaCO₂ de 10 mmHg, disminuirá el HCO₃⁻ en 2 mmol/L.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN DEL BALANCE ÁCIDO-BÁSICO

Existen tres mecanismos básicos en la regulación o compensación del balance ácido-básico:

- El sistema buffer o tampón.
- Mecanismo respiratorio.
- Mecanismo renal.

MECANISMO BUFFER O TAMPÓN

Este sistema amortiguador es el primero en actuar cuando ocurren cambios en el pH hacia la acidosis o la alcalosis, pues se encuentra funcionando constantemente en condiciones normales, para evitar, junto a los mecanismos renales y respiratorios, que los ácidos orgánicos e inorgánicos, producidos fundamentalmente por el metabolismo proteico, alteren el necesario balance de las concentraciones de H⁺ que necesita el organismo para su funcionamiento normal.

Los principales amortiguadores que componen el sistema buffer o tampón en el organismo humano son:

- Sistema HCO₃⁻-CO₃H₂: constituye el sistema tampón principal del organismo, pues representa alrededor del 60 % de la capacidad amortiguadora corporal. El CO₂ producido por el metabolismo celular de carbohidratos, grasas y proteínas es libremente permeable a las barreras celulares, y los cambios en su concentración por alteraciones metabólicas y/o respiratorias, se representarán, de forma simultánea, en los compartimientos intracelular y extracelular. Este CO₂ es soluble en H₂O y, de acuerdo con la ley de Henry, la

concentración de CO_2 en solución (CO_2 disuelto) será igual a la presión de CO_2 en la fase gaseosa (PCO_2) multiplicada por el coeficiente de solubilidad del CO_2 , que en el plasma arterial, a 37°C , es de $0,0301 \text{ mmol/L/mmHg}$.

$$\text{CO}_2 \text{ disuelto} = 0,0301 \times \text{PCO}_2$$

El CO_2 se combina con el H_2O de forma reversible y catalizado por la enzima anhidrasa carbónica, sobre todo presente en el hematíe y, en menor proporción, dentro de las células.

Para formar CO_3H_2 que es un ácido débil y muy lábil, teniendo en cuenta que las concentraciones de agua se modifican muy poco, se alcanzará casi instantáneamente el equilibrio entre CO_3H_2 y el CO_2 disuelto.



De manera casi inmediata, el CO_3H_2 se disociará en anión bicarbonato (HCO_3^-) y catión hidrogenión (H^+) y dará lugar a dos cifras equivalentes de estos iones.



Es decir, que las reacciones reversibles mencionadas darán lugar a una secuencia de reacciones como:



La entrada, por cualquier causa, de cantidades considerables de H^+ derivadas de ácidos no volátiles al espacio extracelular, provocará una desviación hacia la izquierda de la reacción o ecuación de Henderson-Hasselbach y ello intentará disminuir las concentraciones de H^+ , aumentará el pH, intentando corregirlo y llevarlo a valores aceptables, y provocará, como productos terminales, H_2O y CO_2 , este último eliminado por los pulmones.

Por el contrario, la entrada exagerada de bases, por cualquier causa, provoca una rápida ionización del CO_3H_2 formándose HCO_3^- , que será eliminado por vía renal, e H^+ , que intentarán aumentar la concentración de estas y así disminuir el pH y evitar situaciones de alcalemia, ya que los hidrogeniones (H^+) se unirían a las bases y formarían ácidos estables que neutralizan el exceso de bases.

Normalmente, la relación $\text{CO}_3\text{H}_2/\text{HCO}_3^-$ es de 1:20 y su Pk, de 6:1.

– Sistema amortiguador de las proteínas: es el segundo sistema tampón en nivel de importancia y amortigua

aproximadamente el 30 % de la capacidad total del organismo. Está compuesto por la hemoglobina como elemento fundamental y las proteínas intracelular y extracelular; la amortiguación se lleva a cabo por las cadenas laterales cargadas de aminoácidos y por las terminales carboxi y amino, en particular por el grupo imidazol de la histidina. A consecuencia, sobre todo, de que las concentraciones de hemoglobina son altas en comparación con el resto de las proteínas y de que esta se encuentra dentro del hematíe, el sistema participará mayormente en el amortiguamiento intracelular. Las concentraciones bajas de Hb y de proteínas plasmáticas o ambas reducen la capacidad tampón de este sistema.

Las proteínas actúan como sustancias anfóteras, aceptando o donando hidrogeniones (H^+), según predomine en el organismo un exceso de bases o de ácidos. Por otra parte, la capacidad amortiguadora de la Hb depende de su grado de oxidación, de manera que cuando tiene un alto grado de oxidación cede H^+ y cuando está reducida capta H^+ .

– Sistema fosfato monobásico (H_2PO_4^-)-fosfato dibásico ($\text{HPO}_4=$): este sistema está presente en escasas concentraciones en los líquidos extracelulares, pero tiene una alta concentración en las células del túbulo renal, por lo cual su capacidad amortiguadora es principalmente intracelular; en sentido general representa un bajo porcentaje de la capacidad amortiguadora general del organismo; el H_2PO_4^- es capaz de liberar H^+ en medio alcalino, formando $\text{HPO}_4=$ y se realiza la ecuación en sentido inverso en medio ácido:



El Pk del sistema fosfato es de 6,8 y desde este punto de vista, al acercarse su Pk al pH normal, representaría una buena capacidad amortiguadora, pero sus bajas concentraciones y el hecho de que a veces puede presentarse como ácido fijo, disminuye su eficacia como amortiguador.

Los amortiguadores que componen los sistemas buffer o tampón, tienen interacciones entre ellos y con los compartimientos líquidos corporales, aunque se acepta que estos sistemas amortiguan las alteraciones respiratorias, predominantemente en el espacio intracelular, y los desequilibrios metabólicos en el espacio extracelular.

En cualquiera de los sistemas amortiguadores, la capacidad del sistema dependerá de la masa total del amortiguador y de la relación entre el pH y el Pk de los pares de amortiguadores; mientras más cercanos se encuentren sus valores, la amortiguación será fisiológicamente más eficaz.

MECANISMO RESPIRATORIO

Comienza a funcionar después que ya lo han hecho los sistemas tampones y se encarga de intentar conservar el contenido total de CO_2 (CtCO_2) en cifras aceptables; para cumplir estos fines, los pulmones disponen de un componente excretorio que captura el exceso de CO_2 y lo transporta al exterior, y un componente de control que regula la excreción del CO_2 .

El componente excretorio funciona por tres elementos, que son:

- Riego sanguíneo: mueve la sangre venosa cargada de CO_2 libre, HCO_3^- , carboxihemoglobina y otros compuestos carbonizados hacia los pulmones.
- Difusión: permite el paso del CO_2 desde el capilar pulmonar hasta los alvéolos por gradiente de concentración.
- Ventilación: el aumento o disminución de la ventilación alveolar, regulados por los componentes del control de la ventilación, facilitan la salida o la retención del CO_2 . El componente de control dispone de:
 - Sistema de vigilancia: integrado por quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos, cuerpo aórtico, bulbo y vasos periféricos, los cuales detectan cambios de concentraciones y presiones para el pH, PCO_2 y PO_2 y dirigen la información necesaria al sistema de regulación.
 - Sistema de regulación: constituido por los centros reguladores de la respiración que se encuentran en el tallo encefálico y la médula espinal alta, los que aumentarán o disminuirán la ventilación en función del tipo de información que reciban proveniente de los quimiorreceptores. Por tanto, ante un aumento de las concentraciones de H^+ con caída del pH, estos sistemas regulatorios provocarán un incremento de la ventilación alveolar (VA) por incremento de la frecuencia respiratoria (FR), del volumen tidal (VT) o de ambos, sobre todo cuando es causado por ácidos no volátiles; todo lo contrario ocurrirá cuando se produce una acumulación del HCO_3^- .

MECANISMO RENAL

Son los que más tardíamente comienzan a intentar la corrección del equilibrio ácido-básico, pero resultan también los mecanismos más potentes, duraderos y complejos existentes con esta finalidad, de manera que se tratará de explicarlos de la forma más simple y comprensible posible, sin pretender profundizar más allá de lo que hoy en día la práctica clínica obliga a conocer.

El riñón posee una función permanente en la constante regulación del balance ácido-básico del organismo, al tener que garantizar en condiciones fisiológicas la eliminación de 50 a 80 mEq/diarios de ácidos netos, que se producen durante la alimentación; lógicamente, ante agresiones o trastornos ácido-básicos, con aumento o disminución en la producción de ácidos o bases, sus mecanismos se potencian intentando corregir estos trastornos, de manera que en la práctica es un órgano de acidificación urinaria y entre sus funciones principales en relación con el equilibrio ácido-básico están.

- Conservar el HCO_3^- en el filtrado glomerular.
- Regenerar HCO_3^- .
- Aumentar la secreción de H^+ .

Para lograr estos objetivos generales, que se particularizan ante cada trastorno ácido-básico, el riñón utiliza toda su microestructura (tubuli contorneado proximal, asa de Henle y conducto colector distal); en el esclarecimiento de sus mecanismos bioquímicos y moleculares se ha avanzado notablemente en experimentos animales que se han extrapolado al ser humano, aunque aún existen bastantes controversias al respecto.

Los clásicos mecanismos de compensación ácido-básica del riñón son:

- La función del bicarbonato.
- La función de los fosfatos.
- La función del amonio.

El tubuli contorneado proximal (TCP) recibe todo el contenido del filtrado glomerular y es dividido en tres segmentos: el uno y el dos contienen la isoforma cuatro de la anhidrasa carbónica y el segmento tres no contiene esta enzima; el TCP absorbe normalmente el 50 % del agua filtrada y del 80 al 90 % del bicarbonato filtrado, de manera que provoca una disminución del pH hasta 6,7 o lo que es lo mismo entre 0,5 y 0,7 U de pH, sobre el pH del filtrado glomerular.

Función del bicarbonato. En relación con la función del bicarbonato, los recientes conocimientos

adquiridos han modificado los esquemas simples que se conocían; hoy en día se plantea:

- La existencia de un transportador activo primario de protones H^+ (bomba de protones), el cual es impulsado por la energía metabólica de la hidrólisis del ATP, sin que exista el intercambio por otro ion, lo que constituye un importante mecanismo de acidificación urinaria y de eliminación de exceso de ácidos; este transporte activo de H^+ tiene una íntima relación con el pH urinario y tiende a desaparecer cuando el pH urinario llega a 4,4.
- El cambiador Na^+/H^+ en la membrana de borde de cepillo del epitelio tubular renal, representa un importante papel en la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- en el tubuli proximal.
- La salida de HCO_3^- de los epitelios permeables (tubuli proximal) o herméticos puede estar asociada con un contratransporte de Cl^- por medio de un cambiador de aniones HCO_3^-/Cl^- .
- El 80 % de la carga filtrada de HCO_3^- se reabsorbe a lo largo del tubuli contorneado proximal, y provoca una caída progresiva de la carga intraluminal de HCO_3^- y del pH a ese nivel; se ha observado que las nefronas yuxtamedulares reabsorben más HCO_3^- que las nefronas superficiales.
- El asa de Henle absorbe del 20 al 30 % de la carga o volumen glomerular que recibe y, de igual forma, reabsorbe del 20 al 30 % del HCO_3^- que recibe.
- En el tubuli contorneado distal, la reabsorción del HCO_3^- varía en proporción con la carga transportada, motivo por el cual puede realizar la secreción o la reabsorción de HCO_3^- ; esto constituye un elemento fundamental en la adaptación ácido-básica; de igual forma ocurre en el conducto colector cortical (CCC).

Función de los fosfatos. Están presentes en los compartimientos intracelulares y extracelulares, y son regulados por la vitamina D y la hormona paratiroidea, que actúan al nivel del hueso, riñón e intestino; el fosfato tiene un Pk de 6,8 y desde este punto de vista sería ideal para la amortiguación ácido-básica en los límites fisiológicos, pero su baja concentración en los líquidos extracelulares limita su importancia como amortiguador a este nivel; no obstante, este elemento es importante como amortiguador intracelular.

La acidosis metabólica prolongada disuelve el hueso y emancipa el fosfato que contiene, el cual estará acoplado a la liberación de calcio y ambos controlados por la hormona paratiroidea, que a su vez se verá influida por las variaciones del calcio sérico ionizado, las

cuales estarán, en parte, determinadas por las concentraciones séricas de fosfato; todo ello hace que existan variaciones en la carga filtrada de fosfato por el glomérulo, en dependencia de los trastornos ácido-básicos que se produzcan.

La capacidad de amortiguación del fosfato dependerá de la masa total del amortiguador y de la relación entre el pH del sistema y el Pk de los pares amortiguadores, razón por la que los amortiguadores con Pk cercano al pH fisiológico serán más eficaces.

Los fosfatos representan la mayor parte de la acidez verificada en la orina, al dominar sus concentraciones urinarias, la de los restantes sistemas tampones y contribuir así, en unión del amoníaco, a transportar el exceso de iones H^+ en el líquido tubular y en la orina, pues la concentración máxima de ion H^+ que puede sostener el sistema tubular es de 10-4,5 molar, lo que corresponde a un pH de 4,5.

El sistema de amortiguación de los fosfatos está compuesto por una mezcla de HPO_4^- y de H_2PO_4 , los cuales se reabsorben muy poco en el líquido tubular renal; normalmente, la cantidad de HPO_4^- del filtrado glomerular es cuatro veces mayor que la de H_2PO_4 , y cuando hay un exceso de iones H^+ en los tubulos, estos se combinan con el HPO_4^- y forman H_2PO_4 , que pasa a la orina y se elimina; en este caso, el ion Na^+ es absorbido hacia el líquido extracelular (LEC), en lugar del ion H^+ , y es también absorbido hacia el líquido intracelular para contribuir así a compensar el exceso de iones H^+ .

Función del amonio. Constituye también un elemento fundamental en la regulación ácido-básica renal; la glutamina es la fuente principal de nitrógeno del organismo para la producción renal de amoníaco. El riñón dispone de varias vías metabólicas para producir amoníaco (NH_3) a partir de la glutamina y quizás de otros aminoácidos en determinadas situaciones ácido-básicas; el papel esencial del amoníaco es contribuir a la liberación de una carga excesiva de ácidos, de manera que un aumento en la producción renal de NH_3 y, en consecuencia, de la capacidad amortiguadora urinaria, incrementará la eliminación de ácido y, por el contrario, una disminución en la producción reducirá la capacidad renal de excretar ácidos.

Durante la acidosis aguda ocurre una redistribución del NH_3 que pasaría de la sangre venosa renal a la orina, aumentando sus concentraciones urinarias; también se sabe que cuando el estado acidótico persiste por más de 24 horas, la amoniogénesis es estimulada, aunque los mecanismos intrínsecos aún necesitan ser esclarecidos.

De igual forma, parece ser que en la alcalosis aguda disminuye la producción de NH_3 , sin que se conozcan con exactitud las interioridades bioquímicas del porqué ocurre esta disminución.

Una alta concentración de K^+ es capaz de inhibir la producción renal de NH_3 , sin embargo, no se ha podido determinar si la disminución de K^+ puede o no estimular la amoniogénesis; no obstante, cuando la deplección de K^+ es crónica, sí es evidente que aumenta la amoniogénesis.

Por la orina se elimina de 10 a 20 veces mayor cantidad de amoníaco que la carga filtrada, lo cual implica que existe un mecanismo secretorio de este en el líquido tubular. El amoníaco existe en forma gaseosa (NH_3) y en forma catiónica (NH_4^+); las alteraciones del pH del líquido tubular constituyen un potente mecanismo para estimular la secreción de amoníaco; el amonio gaseoso difunde libremente a través de la membrana celular tubular y ya en la luz del tubuli se combina con los iones H^+ en exceso.



Este NH_4^+ se elimina por la orina y contribuye así a evitar la reabsorción del H^+ (Fig. 4.16).

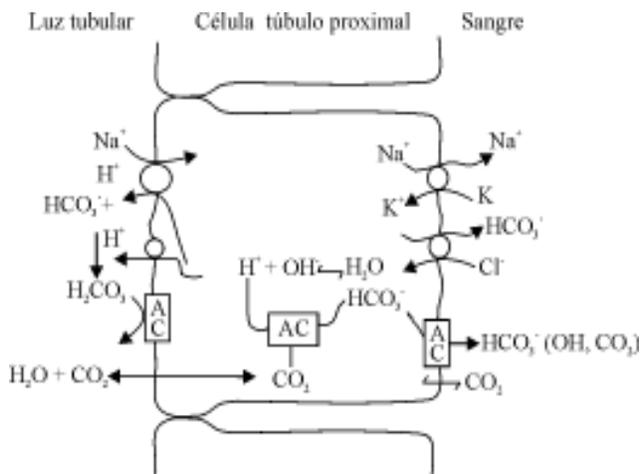


Fig. 4.16. Mecanismo de acidificación urinaria en el túbulo proximal.

CONSIDERACIONES SOBRE LA TOMA DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS GASOMÉTRICOS

Una buena toma de muestra es imprescindible para la adecuada y confiable valoración del status ácido-básico y de los gases sanguíneos del paciente, pues múltiples factores técnicos pueden modificar los verdaderos valores y llevarnos a conclusiones y terapéuticas

erróneas. Por otra parte, la confiabilidad del equipo de medición (gasómetro) debe ser periódicamente comprobada para evitar otra fuente de error, de manera que intentaremos dar a conocer las principales particularidades que deben tenerse en cuenta con el fin de evitar errores de medición durante los procedimientos de tomas de muestras y análisis de los gases en sangre.

Los sitios principales para tomar muestras destinadas a estudios gasométricos son:

- Arterias.
- Capilares.
- Arteria pulmonar.
- Aurícula o ventrículo derecho.
- Venas periféricas.

TOMAS ARTERIALES

En nuestra opinión son las más fieles y confiables, pero al obligarnos a violentar la integridad arterial con el fin de obtener la muestra, sea ello por punción directa o por colocación de un catéter intraarterial para la toma de la muestra o para la medición continua, se crean tres posibles problemas relacionados con el sangramiento, la obstrucción del vaso y la infección. Las arterias son conductos por los cuales fluye la sangre proveniente del ventrículo izquierdo y en ellas no ocurre ningún intercambio gaseoso, de manera que el pH, la PCO_2 y la PO_2 medidos en ellas, serán similares a los del ventrículo izquierdo.

Al elegir la arteria que vamos a puncionar deben tenerse en cuenta la seguridad, accesibilidad, confort del paciente y evaluación de la circulación colateral asociada, teniendo en cuenta que las más superficiales se palpan, estabilizan y puncionan con mayor facilidad.

Los sitios de punción arterial preferidos son, en orden de prioridad: arteria radial, femoral, pedia, temporal y braquial.

La arteria radial es usada por nosotros en más del 90 % de las tomas de muestras arteriales, pero para hacerlo consideramos obligatorio evaluar el estado de la suplencia de la arteria cubital, mediante el test de Allen, el cual se realiza de la forma siguiente:

- Primero: se ordena al paciente cerrar fuertemente el puño de su mano con el miembro superior extendido.
- Segundo: se localizan y comprimen simultáneamente, de 2 a 3 min, las arterias radial y cubital, lo que evidencia palidez de la palma de la mano y de los dedos.
- Tercero: se abre el puño cerrado y se descomprime la arteria cubital, manteniendo la compresión sobre la

radial, mientras se observa la región subungueal del dedo medio; de estar permeable la arteria cubital, entre los 10 y 15 s debe ocurrir un llenado capilar de la región ungueal observada, cambiando de coloración, tanto la palma de la mano como los pulpejos, los cuales pierden su palidez y adquieren el color enrojecido de una perfusión capilar normal; esto garantiza la factibilidad de puncionar la arteria radial y evitar la isquemia con necrosis de la mano de ocurrir espasmo, trombosis y oclusión de la radial por hematoma (Fig. 4.17).

Este *test* de Allen, descrito ya hace más de 70 años, ha recibido críticas sobre su eficacia absoluta, sobre todo porque su interpretación se hace más difícil en situaciones de:

- Pacientes en coma o que no cooperan.
- Personas con canulaciones previas de la arteria radial.
- Pacientes en *shock* o con bajo gasto cardiaco.
- Enfermos con íctero marcado.
- Pacientes con anemia severa.
- Personas con quemaduras de las manos.

En nuestra experiencia personal, una diabetes mellitus de larga duración, por la aceleración de la aterosclerosis que provoca, constituye un factor de riesgo adicional, para dificultar la suplencia del flujo sanguíneo a través de la arteria cubital a la mano y, por tal razón, de existir las condiciones antes señaladas, concomitando con la diabetes mellitus, recomendamos no colocar una cánula en la arteria radial.

La tendencia a la punción de la arteria radial y de otras arterias puede revisarse en el capítulo de accesos vasculares (capítulo 44), pero en lo relacionado con evitar los errores de medición de gases sanguíneos y electrolitos motivados por la toma de muestras, es oportuno mencionar las siguientes consideraciones, muchas de las cuales son también útiles para tomas de muestras en otros casos o localizaciones. La llamada fase preanalítica de los estudios de gases en sangre consta de cuatro pasos:

- Preparación.
- Toma de muestra.
- Almacenamiento.
- Transferencia.

Preparación. El uso de heparina para retardar el proceso normal de la coagulación de la muestra por inactivación de la trombina, es universalmente recomendado. La heparina puede usarse como sales de Na o como sales

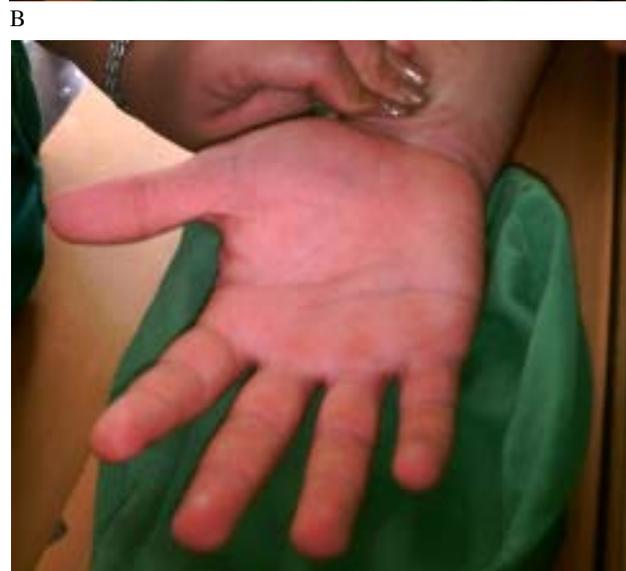
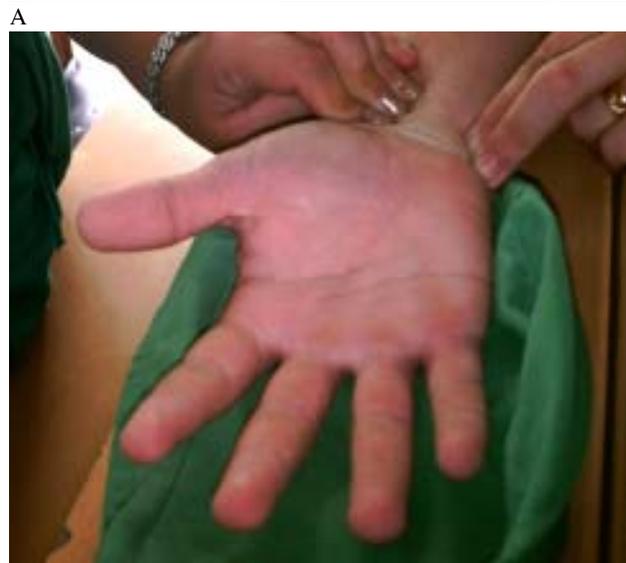


Fig. 4.17. Test de Allen. A) Palma de la mano después de abrir el puño. B) Compresión de los pulsos radial y cubital. Nótese palidez de la palma de la mano. C) Recuperación de la coloración normal de la palma de la mano después de quitar la compresión del pulso cubital, lo que demuestra su suficiencia.

de Li; esta última es más recomendada, también puede ser líquida o sólida. La heparina líquida que nosotros utilizamos se presenta en concentración de 500 UI/mL y se recomienda usar de 20 a 50 UI por cada mililitro de sangre de la muestra; se mezcla rápido con la muestra, pero también la diluye, y se usa por lo general para llenar el espacio muerto entre la jeringuilla y la aguja; la heparina sólida se ve comercialmente en jeringuillas diseñadas para toma de muestras, estas contienen heparina liofilizada, la cual se disuelve instantáneamente al entrar en contacto con la sangre, se mezcla rápido con la muestra y no la diluye, además, evita la coagulación.

El uso de la heparina para tomas de muestras de gases y electrólitos puede influir en los resultados por los mecanismos siguientes:

- Dilución (heparina líquida).
- Adición de iones a la heparina.
- Unión de iones con la heparina.

Dilución. Se sabe que el O₂ y el CO₂ pasan libremente entre las células sanguíneas y plasmáticas de la sangre total, pero no ocurre así con los electrólitos, y cuando se añade líquido (heparina líquida) a la muestra, este solo se mezcla con la fase plasmática, por tanto, se diluirán los electrólitos presentes en esta. De manera que un paciente con un hematócrito de 45 %, al cual se le extraiga 1 mL de sangre arterial con una jeringuilla en la que se han introducido previamente 0,05 mL de heparina líquida, la distribución de la muestra quedaría:

- Células sanguíneas (hematócrito 45 %): 0,45 mL.
- Plasma: 0,55 mL.
- Heparina líquida añadida: 0,05 mL.

Como los electrólitos, y en particular el Na⁺, no pueden pasar libremente a través de la membrana al interior de las células, estos quedarán diluidos en 0,60 mL en lugar de en 0,55, y la concentración de Na⁺ medida será más baja; en este caso, para calcular el Na real se puede utilizar la fórmula siguiente:

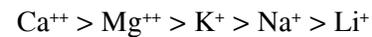
$$\text{Na real} = \frac{\text{Na medido} \times (\text{vol. sangre} + \text{vol. heparina})}{\text{vol. sangre de la muestra}}$$

La PCO₂ y el HCO₃⁻ disminuirán linealmente en la medida que aumenta la dilución de la muestra, pero en menor proporción que el Na, y el pH, que depende primariamente de la relación entre la PCO₂ y el HCO₃⁻, prácticamente no está afectado por la dilución, tampoco la PO₂ se afectará sensiblemente con la dilución.

Adición de iones a la heparina. Las sales de heparina que contienen litio son más recomendadas que

las que contienen Na, ya que así se evita añadir Na a la muestra y alterar el valor real de su determinación en ella. Una cantidad de 50 UI de heparina sódica contiene alrededor de 2,6 mmol/L de Na, de manera que al hacer la medición del Na, esta cifra se añadirá al Na real de plasma y la medición será mayor de lo real.

Unión de iones a la heparina. A la heparina se unen todos los iones con carga positiva presentes en el plasma, en el orden de afinidad decreciente que aparece a continuación:



Los iones unidos no se miden por los electrodos selectivos de iones y, por este motivo, se consideran eliminados del plasma; por tanto, debe conocerse este efecto, muy importante para las mediciones de Ca⁺⁺ (ionizado), pero que también tienden a disminuir en cifras menos importantes: el Na⁺ (1,6 mmol/L) y el K⁺ (0,05 mmol/L).

Toma de las muestras. Para evitar errores de medición durante la toma de muestras debe tenerse presente que:

- La aspiración puede crear un exceso de vacío capaz de desgasificar la muestra y disminuir artificialmente los valores de PO₂ y PCO₂.
- La presencia de burbujas de aire en la muestra puede aumentar irrealmente la PO₂, sobre todo cuando se agita la muestra, cuando se almacena por tiempo prolongado y, en especial, si este almacenamiento se hace a muy bajas temperaturas.

Para la toma de la muestra, el uso de jeringuillas especiales de 1 a 2 mL ya heparinizadas y destinadas a este fin son las más recomendadas, pero cuando no disponemos de ellas, preferimos las jeringuillas de vidrio de 2 mL con aguja de 21 o 22 mm, aunque pueden usarse agujas desde 19 hasta 25 mm; las ventajas de las jeringuillas de vidrio son:

- Siempre y cuando se haga correr el émbolo varias veces antes de hacer la punción, hasta que este se mueva suavemente, sin apenas hacer resistencia, al puncionar la arteria el émbolo se moverá hacia atrás con más facilidad, por la entrada de la sangre arterial a presión, sin necesidad de ejercer la más mínima aspiración.
- Al no aspirar, la posibilidad de que haya exceso de vacío o entrada de burbujas de aire es casi inexistente.
- Las burbujas de aire que por cualquier razón hayan entrado en la muestra pueden ser purgadas, sin agitar la muestra, con más facilidad.

Almacenamiento. Lo ideal es no almacenar las muestras y hacer los estudios de manera inmediata una vez obtenidas estas, así se evita que el metabolismo que ocurre en la muestra disminuya los valores reales de PO_2 y pH y aumente los valores de PCO_2 ; sin embargo, esto no siempre es posible, por tener el gasómetro distante del paciente o por programarse tomas de muestras a varios pacientes. En estas situaciones se recomienda que el tiempo de almacenamiento de la muestra, a temperatura ambiente, no debe exceder los 10 min.

Si las condiciones de almacenamiento fueran apropiadas, manteniéndolas a una temperatura entre 0 y 4°C, la muestra debe desecharse si transcurren 30 min desde su extracción, ya que no habrá confiabilidad absoluta en los resultados, debido a que en cualquier circunstancia el metabolismo seguirá existiendo y consumirá oxígeno, disminuyendo la PO_2 , continuará produciéndose CO_2 aumentando la $PaCO_2$, disminuirá el pH a causa del aumento de la $PaCO_2$ y de la glucólisis, aumentará el calcio iónico debido al efecto del pH sobre la afinidad del calcio a las proteínas, la glucosa disminuirá como resultado de la glucólisis, y el ácido láctico aumentará también motivado por la glucólisis. Se ha planteado que las jeringuillas de vidrio soportan mejor el almacenamiento que las de plástico.

En caso de que se vaya a medir K^+ no es recomendable el almacenamiento en frío, ya que si este está por debajo de 0°C puede causar hemólisis y elevar artificialmente los valores de K^+ e, incluso, cuando está entre 0 y 4°C la concentración de K^+ puede aumentar 0,1 mmol/L en la primera hora y hasta 0,4 mmol/L/hora en las subsiguientes.

Transferencia. Es el momento en que ya la muestra va a ser transferida al equipo para realizar las mediciones; al hacerlo es necesario homogenizar la muestra por, al menos, 20 s para asegurar la adecuada mezcla del plasma y del sedimento celular, que ocurre cuando la muestra se almacena por algunos minutos. De no homogenizarse bien la muestra, se analizaría solamente el plasma y ello repercutiría reduciendo los niveles de Hb, y también llevaría a resultados erróneos de pH, PCO_2 y PO_2 . Se recomienda desechar unas gotas de sangre en una gasa antes de transferir la muestra al gasómetro.

TOMAS CAPILARES

Estas tomas cada día han ido perdiendo más adeptos a causa de las dificultades técnicas para obtener una

verdadera muestra capilar arteriolizada, sin contaminación venosa alguna; no obstante, el hecho de que con una buena técnica los valores de pH y PCO_2 sean similares a los de muestras arteriales y que la diferencia en PO_2 sea mínima, ha mantenido la indicación y el uso de esta técnica, particularmente en recién nacidos, niños pequeños y adultos con dificultades para la toma de muestras arteriales. En nuestro medio se usan, preferentemente, en pacientes bien perfundidos, con predominio de la necesidad de evaluación metabólica.

Los sitios que con más frecuencia se puncionan con la lanceta para muestras capilares son: pulpejo de los dedos, lóbulos de la oreja, dedo gordo del pie y talón o calcañal.

Para la recolección de una muestra capilar deben tenerse en cuenta las precauciones siguientes:

- Calentar durante 10 min la zona elegida para la punción, con una lámpara o paño caliente.
- Después de la esterilización química de la piel, hacer penetrar la lanceta profundamente hasta que aparezca la sangre; no ejercer nunca compresión para facilitar la salida de la sangre, pues con esto se provoca la contaminación venosa de la sangre capilar y se reduce la PO_2 y el pH, elevándose la PCO_2 .
- Colocar un hierrecito de mezcla en el tubo capilar y un tapón en el extremo distal de este; una vez lleno el capilar, poner otro tapón, sin presionar fuerte, en el extremo proximal.
- Insertar profundamente en la segunda gota de sangre un tubo capilar heparinizado (del 75 al 100 %); la sangre debe fluir libremente dentro del tubo, y una vez lleno debe sellarse y colocarse con hielo seco.
- Evitar que la sangre corra por la piel, pues así se expone al ambiente y se alteran los resultados.

Nunca deben tomarse muestras capilares en pacientes en *shock* o hipoperfundidos, ya que sus resultados no serán confiables.

Las muestras capilares pueden almacenarse en frío (entre 0 y 4 °C) hasta 2 horas, pero si se va a medir el K, no deben estar por más de 30 min en estas condiciones.

TOMAS VENOSAS

Pueden ser obtenidas en diferentes localizaciones y con distintos propósitos. Generalmente estas muestras resultan inaceptables para evaluar el *status* global de la oxigenación corporal; sin embargo, en pacientes bien perfundidos pueden reflejar con bastante precisión las alteraciones metabólicas, y en afecciones respiratorias

crónicas la medición de la $PvCO_2$, cuando se ha realizado conjuntamente con una muestra arterial y medición de la $PaCO_2$ puede mostrar que la correlación es bastante estrecha si no está acompañada de alteraciones hemodinámicas, y puede constituir una buena forma de seguimiento que es más confortable para el paciente y con menos morbilidad que en las punciones arteriales.

La distribución del gasto cardíaco a varios órganos y sistemas depende de la resistencia arteriolar local y del tono vasomotor en el árbol capilar respectivo, de manera que el sistema cardiovascular intenta mantener un flujo sanguíneo óptimo a los diferentes órganos y sistemas por ajustes en sus resistencias regionales, sin que necesariamente el aporte o flujo sanguíneo que reciben sea proporcional a sus demandas metabólicas; ello trae como consecuencia diferentes grados de extracción de oxígeno en los distintos órganos y sistemas; por tanto, los valores normales de PvO_2 , SvO_2 y $CavO_2$ serán diferentes, en dependencia de la localización de la toma de muestra venosa, diferencia que se acentuará en los pacientes críticamente enfermos (Tabla 4.10).

De estas tomas, las más utilizadas por nosotros son las del golfo de la yugular interna para el neuromonitoraje (ver el capítulo 68, donde se hace referencia al neuromonitoraje), tomas de la arteria pulmonar, ventrículo derecho y aurícula derecha, para calcular el shunt intrapulmonar y hacer el diagnóstico de defectos del tabique interventricular y del tromboembolismo pulmonar (ver el capítulo 46, de hemodinamia vascular; el 40, de ARDS; el 65, de enfermedad tromboembólica venosa; y el 54, de complicaciones mecánicas del IMA).

Se debe saber que los pacientes que están recibiendo halothane en el momento de la toma de muestra, tendrán un falso descenso de la PO_2 a causa de la interferencia que esta anestesia provoca en el electrodo de Clark; de igual forma, los pacientes que están recibiendo lípidos, tendrán interferencias en la medida del pH.

Las muestras venosas han perdido muchos adeptos en las salas de terapia intensiva, pero vale la pena reanalizar y favorecer el incremento de su utilización,

y disminuir el número de gasometrías realizadas al paciente grave, para evitar costos innecesarios, riesgos aumentados de complicaciones y disconfort en los enfermos.

Los estudios gasométricos y las tomas de muestra para ello han estado regidos, en muchas ocasiones, por esquemas que no siempre responden a las necesidades del paciente y del sistema de salud.

ANÁLISIS DEL DEEP PICTURE Y DE LA PRESIÓN DE EXTRACCIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE LA OXIGENACIÓN

Tradicionalmente, el estudio de los gases en la sangre se ha basado en la medición del pH, la PCO_2 y la PO_2 , y mediante fórmulas y cálculos tratados en otra parte de esta obra (ver capítulo 39, de insuficiencia respiratoria aguda) se puede adquirir información acerca del intercambio de oxígeno en los pulmones y del equilibrio ácido-básico en la sangre; sin embargo, con los métodos tradicionales de evaluación de la oxigenación no resulta fácil aproximarse a los análisis teóricos de importancia práctica acerca del intercambio de oxígeno, el transporte y la liberación de este a los tejidos. Por esta razón, investigadores daneses, apoyados por la firma Radiometer, pionera en la introducción del estudio de los gases de la sangre en el paciente grave, han desarrollado, desde los comienzos de la década del 90, los conceptos teóricos del llamado *deep picture* y del índice Px, para profundizar en los análisis, conocimientos y aplicaciones terapéuticas de la evaluación de la oxigenación en el paciente grave. De manera que se intentará desarrollar y explicar la experiencia en la aplicación de estos conceptos en nuestro servicio.

Uno de los objetivos básicos del intensivista en su trabajo con el paciente grave es garantizar que los órganos afectados por la lesión o enfermedad reciban un adecuado suministro de oxígeno y de sustratos que garanticen sus necesidades metabólicas; sin embargo, en la práctica clínica no es habitual tener acceso a los problemas de oxigenación, perfusión y metabolismo, de forma separada, para los principales sistemas u órganos del cuerpo humano (cerebro, corazón, pulmones, riñones, hígado, intestino y páncreas), a pesar de que cada uno tiene particularidades y necesidades metabólicas y de perfusión diferentes.

Tabla 4.10. Valores normales en muestras venosas

Muestra venosa de	PvO_2	SvO_2	$CavO_2$
Yugular interna	37	69	6,3
Seno coronario	30	56	11,4
Aurícula derecha	40	75	5,0
Arteria pulmonar	40	75	5,0
Mesenterio	45	80	4,1
Venas renales	74	94	1,3
Venas musculares	32	60	8,0
Capilares venosos arteriales	75	95	1,0

Ello obliga a hacer un análisis detallado, profundo y sistémico del *status* de oxigenación, teniendo en cuenta que este elemento es el principal sustrato del metabolismo en la aportación de energía para el funcionamiento del cuerpo humano. Para lograr este objetivo es necesario disponer de algunas mediciones y análisis no habituales de los estudios de gases sanguíneos, que aunque no son necesarios para todos los pacientes graves sí resultan imprescindibles en las situaciones siguientes:

- Ventilación prolongada con lesión pulmonar aguda.
- Grandes fumadores.
- Estados de *shock* o hipoperfusión.
- Hipercatabolia.
- Sospecha clínica de dishemoglobinemias.

No es posible profundizar en el análisis de la oxigenación y, sobre todo, de la disponibilidad de oxígeno para los tejidos contando solo con la medición del pH, PaCO₂ y PaO₂; es necesario incluir otras mediciones o cálculos, tales como Hbt, SO₂, HbO₂, CtO₂, P50, que constituyen los elementos básicos del *deep picture* y nosotros recomendamos adicionarle mediciones de las dishemoglobinas, cálculo del índice Px, lactato y medición clínica de la perfusión hística, antes de intentar mediciones hemodinámicas invasivas de otros parámetros mediante la termodilución, lo cual es tratado en otro capítulo.

Es evidente que para lograr este análisis se necesita una tecnología capaz de hacer las mediciones y cálculos con una sola muestra; en nuestro caso usamos los sistemas 500, 625 y 700 de la Radiometer o, en su defecto, aportamos los datos esenciales al programa OSA, diseñado por Sigaard Anaersen en una computadora personal.

En la primera parte de este capítulo se explican las definiciones de los parámetros que vamos a utilizar con la finalidad de poder diferenciar la participación pulmonar, hemodinámica o metabólica que está ocasionando el problema de oxigenación para, interrelacionando todos estos datos en el análisis, poder conocer los factores que afectan la captación de oxígeno por los pulmones, su transporte y liberación a los tejidos (Fig. 4.18).



Fig. 4.18. Factores que influyen en la captación de oxígeno.

En cuidados intensivos, el primer paso en la evaluación del paciente es establecer una adecuada ventilación y un correcto equilibrio ácido-básico en términos de balance metabólico, y ello se verifica con medidas de pH y PaCO₂.

Un segundo paso, como veremos más adelante, es evaluar mediante el *deep picture* y el índice Px, diferentes estadios y factores que intervienen en la disponibilidad de oxígeno para los tejidos.

El tercer paso consiste en evaluar por la clínica y la determinación del lactato, el estado de perfusión hística.

A partir de estos tres pasos se puede profundizar en la evaluación de la oxigenación y más aún si, simultáneamente, se han tomado muestras venosas mezcladas (arteria pulmonar o aurícula derecha) para calcular el índice de extracción de O₂ (IextO₂), el contenido arterioyugular (CaJO₂) y el QS/Qt, los cuales son de incalculable ayuda para determinar el origen pulmonar o cardiovascular de las alteraciones de la oxigenación.

El primer paso está tratado en otros capítulos de este libro y el segundo proporcionará una información completa sobre la capacidad de la sangre arterial de suministrar oxígeno a los tejidos, y ello tendrá una vital importancia terapéutica al analizar los aspectos relacionados con:

- Captación de oxígeno por los pulmones.
- Transporte de oxígeno.
- Liberación de oxígeno.
- Evaluación del índice Px.

Captación de oxígeno por los pulmones. El análisis de la captación de oxígeno por los pulmones y los factores que intervienen en ella, constituye la base para el diagnóstico del mal funcionamiento de los pulmones como órganos encargados de oxigenar la sangre arterial y permite elaborar estrategias terapéuticas ventilatorias (modificaciones de la FIO₂, PEEP, CPAP, etc.) y medicamentosas (broncodilatadores, diuréticos, esteroides, etc.) para mejorar la función pulmonar.

La captación de oxígeno dependerá, fundamentalmente, de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y esta estará determinada por la FIO₂, la presión ambiental y, en menor grado, por la PaCO₂; también influye en la captación de oxígeno el grado de *shunt* intrapulmonar y extrapulmonar, y la capacidad de difusión de las membranas alveolocapilares; otros factores influyentes son la Hbt y la P50, pero su influencia es más importante en el transporte y la liberación del O₂.

La captación del oxígeno por los pulmones puede ser integrada en un solo parámetro, que es la PaO₂;

si su valor se desvía de los rangos de la normalidad, se deben analizar los factores que influyen en ella, según la parte izquierda de la figura 4.18 y modificar lo necesario de manera que se pueda normalizar la PaO_2 .

PaO₂. Indica una adecuada captación de oxígeno por los pulmones y no será necesario cambiar los patrones ventilatorios.

PaO₂ alta. Incrementa el riesgo de toxicidad del oxígeno y deben modificarse los factores que han provocado este aumento.

PaO₂ baja. Indica deficiente captación de oxígeno y requerirá un análisis exhaustivo de los factores que han influenciado en su disminución, incluyendo el cálculo del QS/Qt, la realización de rayos X de tórax y cambios en los patrones ventilatorios.

Transporte de oxígeno. Es la base del diagnóstico de anemia grave por la pérdida de sangre y por la presencia de factores que afectan o influyen en la HbO₂ (PaO_2 , P50, pH, $PaCO_2$, temperatura, dishemoglobinas). El parámetro clave de evaluación del transporte de oxígeno es el CtO₂, el cual puede ser calculado por fórmulas o directamente en los gasómetros modernos; es el parámetro sencillo más importante para determinar el suministro de oxígeno a los tejidos, por tanto es muy importante mantener el CtO₂ en rangos normales, mediante la corrección de cifras bajas de Hbt con transfusiones de glóbulos o mejorando la PaO_2 y la P50 para aumentar la SaO₂, o impidiendo los efectos negativos de la FCOHb y la FmetHb elevadas sobre la HbO₂ por medio del uso de altas concentraciones de oxígeno, oxigenación hiperbárica y agentes oxidantes (azul de metileno, vitamina C) en casos que lo requieran.

Al evaluar el transporte de oxígeno, de manera simple se puede encontrar:

CtO₂ normal. Indica una adecuada concentración y disponibilidad de oxígeno en la sangre arterial.

CtO₂ alto. Cuando coexiste con una PaO_2 normal, solamente puede ser causado por una elevada Hbt con peligro en determinadas situaciones clínicas que provocan una sobrecarga cardiaca coadvertida, la cual puede ser prevenida por hemodilución.

CtO₂ bajo. Si coexiste con PaO_2 normal debe ser causado por disminución de Hbt o presencia de dishemoglobinemia. Es raro que una curva de disociación de la Hb desviada a la derecha con P50 elevada, provoque una disminución de CtO₂. La causa más frecuente de CtO₂ bajo es la caída de la Hb y debe ser corregida con transfusión de glóbulos.

Liberación de oxígeno. Es la base para el diagnóstico de dificultades en la liberación o captación de oxígeno desde los capilares hasta los tejidos. Los principales factores que influyen en ello son: la magnitud del gradiente de presión de oxígeno entre el capilar y las mitocondrias de las células (no puede ser medido en la práctica) y la afinidad del oxígeno por la Hb.

El parámetro clave para evaluar la liberación del oxígeno hacia los tejidos es la P50. Una P50 elevada indica una desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb y, por tanto, mayor facilidad para ceder el oxígeno a los tejidos; por el contrario, una P50 por debajo de los rangos de la normalidad desvía la curva a la izquierda y disminuye el cese del oxígeno a los tejidos, de manera que desde el punto de vista terapéutico, en relación con la cesión de oxígeno a los tejidos, se pueden encontrar las situaciones siguientes:

P50 normal. No es necesario medida terapéutica alguna.

P50 alta. Puede ser una evidencia de posible toxicidad celular por el oxígeno e implicaría analizar e intentar modificar probables incrementos de la temperatura, de los niveles de 2-3 DPG, de la $PaCO_2$ y de la FSHb, así como disminución del pH.

P50 baja. Evidencia poca cesión de oxígeno a los tejidos, con probabilidad de que se desarrolle un metabolismo anaerobio, y obligaría a analizar e intentar modificar la presencia de dishemoglobinemia (FCOHb, FmetHb, FHbF), disminuciones del $PaCO_2$, temperatura y niveles de 2-3 DPG, y aumento del pH.

La evaluación del *status* de la oxigenación mediante el *deep picture* y, en particular, por el cálculo de la P50, no permite conocer el efecto del metabolismo celular sobre el *status* del oxígeno, de manera que los conceptos explicados no pueden aplicarse a ciegas, sin antes evaluar clínicamente las condiciones metabólicas del paciente.

Evaluación del índice Px. Con todos los elementos analizados, evidentemente se ha profundizado en la evaluación del *status* de la oxigenación, pero si tenemos en cuenta que los parámetros claves para la evaluación de la captación de oxígeno (PaO_2), el transporte de oxígeno (CtO₂) y la liberación de oxígeno (P50), interaccionando entre ellos reflejan la extractividad de oxígeno de la sangre arterial, definido con anterioridad como Px, es evidente que el cálculo y análisis de sus valores podrá permitir una mayor profundización en el estado de oxigenación y en las medidas terapéuticas necesarias, teniendo en cuenta que el valor de la Px no

debe ser interpretado ni como la PvO_2 , ni como el $CavO_2$, ni como el $I_{ext} O_2$, ni como la SvO_2 .

El índice Px indica la PO_2 al final del capilar cuando existe una perfusión normal y demandas metabólicas celulares también normales, de manera que una disminución de los valores de este índice por debajo de su rango de normalidad, será una evidencia de que la sangre arterial no está capacitada para entregar el O_2 necesario para cubrir las demandas metabólicas de las células y no se ha logrado una compensación de esta situación, mediante modificaciones en los parámetros clásicos que definen el índice Px (PaO_2 , Hbt y P50). Por tal motivo se necesitará corregir los parámetros influyentes más afectados.

El $Ca-vO_2$ es un parámetro que refleja la extracción de oxígeno por los tejidos y lo adecuado o no del gasto cardiaco; aunque se ha definido que para calcular el índice Px es necesario disminuir 2,3 mmol/L (5,1 mol/dL), el CtO_2 medido y en este sentido tienen relación; como se verá, ni sus valores, ni lo que miden, ni los factores que los influyen son iguales. Ahora bien, la determinación del $Ca-vO_2$ puede evidenciar la caída del gasto cardiaco (cuando aumenta) o la existencia de un gasto cardiaco elevado (cuando disminuye), y se traducirá rápidamente por cambios en la SvO_2 . Esta última está determinada por la relación existente entre el aporte y el consumo de oxígeno (DO_2/VO_2).

La SvO_2 es un parámetro útil para evaluar la existencia de una reserva de oxígeno, para responder a incrementos del VO_2 , de manera que al incrementarse este, si la reserva es adecuada, aumentará el gasto cardiaco y, en consecuencia, aumentará el aporte o liberación de O_2 (DO_2). Para evaluar la capacidad de reserva de oxígeno del paciente grave se ha usado el esquema siguiente:

- SvO_2 mayor que 65 %: adecuada reserva.
- SvO_2 entre 50 y 65 %: reserva limitada.
- SvO_2 entre 35 y 50 %: reservas inadecuadas.
- SvO_2 menor que 35 %: oxigenación hística inadecuada.

En el caso de los estadios hiperdinámicos de la sepsis, al disminuir la extracción del oxígeno ($Ca-vO_2$) por el aumento del gasto cardiaco, y a pesar de estar incrementadas las necesidades metabólicas, la SvO_2 puede aumentar y en este caso el esquema anterior no será aplicable, ya que una SvO_2 menor que 65 % sería un índice de mal pronóstico.

Es decir que puede tenerse un índice Px bajo con una SvO_2 normal o alta por exceso de perfusión o

disminución de las demandas metabólicas, que no son capaces de compensar la disponibilidad de oxígeno en la sangre arterial. Por el contrario, puede existir un índice Px normal con una SvO_2 o PvO_2 bajos si hay un compromiso del *status* circulatorio con déficit de perfusión o incremento de las demandas metabólicas, todo lo cual evidencia que el índice Px no brinda ninguna información sobre el *status* circulatorio y metabólico del paciente grave, a diferencia del $Ca-vO_2$, la SvO_2 y la PvO_2 , que sí pueden, indirectamente, brindar información sobre el *status* circulatorio, pero tampoco lo hacen sobre el metabolismo celular.

En estudios realizados en nuestro servicio, en más de 2 000 muestras de sangre de pacientes graves, hemos encontrado una correlación lineal entre Px y PaO_2 de 0,67; entre Px y P50, de 0,68; entre Px y CtO_2 , de 0,69; entre Px y Hbt, de 0,19 y entre Px y lactato de 0,19. Incluso, cuando relacionamos pacientes con cifras altas de lactato y Px, la correlación tampoco resultó significativa.

Todo esto quiere decir que el índice Px, como parámetro teórico calculado, simplifica como elemento único analizable la evaluación del *status* de la oxigenación del paciente grave, pero tiene limitaciones para llegar a conocer qué pasa con el oxígeno en el interior de las células; su análisis nos permite una aproximación cuando se hace integralmente con la clínica y el *deep picture*, pero no nos permite conocer con exactitud lo que está ocurriendo en el ámbito celular, ya que en el aporte de oxígeno de los capilares a los tejidos desempeñan un importante papel otros factores, tales como:

- Mecanismos circulatorios neurales.
- Mecanismos circulatorios humorales.
- Vías metabólicas intrínsecas.
- Sistema de control vascular.

Se está avanzando, en fase experimental, para llegar más lejos y con más exactitud al conocimiento práctico de la oxigenación celular, y en tal sentido se ha trabajado mucho en el término disoxia, definido como el consumo de oxígeno dependiente del aporte, aspecto muy controversial y con resultados dispares.

Se ha planteado, desde hace años, que el incremento del DO_2 al paciente grave mejora su estabilidad, pero solo existe consenso mayoritario en el caso del paciente sometido a cirugía; no se conoce por qué no se comporta así en otros tipos de pacientes ni en el anciano mayor de 75 años; además, se han hecho intentos de evaluar el punto crítico del nivel de DO_2 a partir del

cual comienza a modificarse el VO_2 , para ello se ha utilizado la PetCO_2 , la tonometría gástrica (Phi y GAPCO_2) y los niveles de lactato, sin que haya aún un consenso total sobre los resultados.

Recientemente, a partir de que la oxidación del citocromo a.a3 se corresponde con el O_2 al nivel mitocondrial y es responsable del 90 % del VO_2 a través de la fosforilación oxidativa, se ha estado utilizando la espectrofotometría cercana al infrarrojo, teniendo en cuenta que cada citocromo de la cadena de transporte de electrones de la mitocondria tiene bandas de absorción a la luz características, variando su intensidad en su estado de óxido-reducción (Redox); este estado dependerá de la velocidad del metabolismo oxidativo y de la disponibilidad de O_2 al nivel del citocromo relacionado, con la finalidad de conocer si midiendo el citocromo a.a3 mejora el acceso al conocimiento de las vías metabólicas intrínsecas del oxígeno celular.

En el orden práctico se puede evaluar el índice Px de la forma siguiente:

Px normal. Indica que hay una buena disponibilidad de oxígeno en la sangre arterial y mediante un análisis riguroso de otros parámetros y la clínica se puede comenzar con éxito un destete del ventilador a pesar de una PaO_2 baja, no modificar parámetros del ventilador no obstante una $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ baja, etc.

Px altas. Si coexiste con un VO_2 normal y un gasto cardíaco normal, el aporte de oxígeno será entonces exageradamente alto y habrá riesgo de toxicidad, por regla general la PaO_2 también será alta y debe intervenir aplicando el *deep picture* con el fin de reducir la PaO_2 , la Hbt o la P50, para reducir el Px. Si la SaO_2 o la HbO_2 es mayor que 97 %, no se debe confiar en el Px medido.

Px bajas. Indica una inadecuada disponibilidad de oxígeno arterial y muchas veces esto ocurre con cifras normales de PaO_2 , entonces se justifica el análisis de la Hbt y de los otros factores incluidos en el *deep picture*.

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS

El metabolismo de un adulto normal produce aproximadamente 12 000 mEq de H^+ por día; el 99 % es atribuido al CO_2 originado por el metabolismo celular, de manera que ante muchas de las afecciones, lesiones y complicaciones de los pacientes graves, estas cargas de H^+ pueden aumentar o disminuir produciendo los conocidos trastornos ácido-básicos con elevación (por encima de 7,50) o disminución (por debajo de 7,30) de

los rangos aceptables clínicamente de los valores del pH, los cuales ocasionan o pueden ocasionar:

- Mal funcionamiento de sistemas enzimáticos.
- Alteraciones del balance electrolítico.
- Alteraciones de mecanismos electrofisiológicos.
- Aparición de grados variables de hipertensión pulmonar.
- Disfuncionamiento de receptores autonómicos ante drogas exógenas.

La clasificación aceptada de los trastornos ácido-básicos y sus principales elementos para el diagnóstico de laboratorio puede verse en la tabla 4.11.

ACIDOSIS METABÓLICA

Es un trastorno caracterizado por la acumulación de iones H^+ procedentes de los ácidos no volátiles como consecuencia de la producción excesiva de ácidos endógenos, pérdidas anormales de bicarbonato o disminución de la excreción renal de ácidos no volátiles.

Etiología. Para facilitar la comprensión patogénica, diagnóstica, y en cierto grado terapéutica, se presenta la clasificación del cuadro 4.23.

Se ha aplicado un recurso mnemotécnico para facilitar el diagnóstico diferencial de la acidemia metabólica con anión GAP aumentado, empleando las siglas MUDPICLES, que significan: metanol, uremia, diabetes, propilen-glicol, isoniazida, cocaína, lactato, etilenglicol, salicilatos.

Patogenia. El anión GAP, los restos de aniones, y los aniones no medibles o aniones residuales, son los aniones que no se miden de forma sistemática en los estudios de laboratorio (ácido láctico, ácido β hidroxibutírico, ácido acetoacético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido fosfórico, proteínas, etc.). Por la ley de la electroneutralidad debe existir un equilibrio en los cationes (carga positiva) y los aniones (carga negativa), pero en la práctica clínica, no se miden ni todos los cationes y mucho menos todos los aniones, de manera que en esta práctica se considera como anión GAP, la disparidad existente entre los cationes y los aniones rutinariamente medidos en nuestros laboratorios (Na^+ , Cl^- y HCO_3^-) mediante la fórmula:

$$\text{Anión GAP} = \text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$$

Su valor normal es 12 ± 4 mmol/L (entre 8 y 16 mmol/L), pero cuando los electrolitos se miden por la técnica de electrodos de iones y no por fotometría, la medición del Cl^- tiende a ser más alta y, en estos casos,

Tabla 4.11. Clasificación de los trastornos ácido-básicos

Trastorno ácido-básico	pH	PaCO ₂	SB	EB
Acidosis metabólica				
– Aguda		N		↓
– Subaguda				
– Crónica	N			
Acidosis respiratoria				
– Aguda			N	N
– Subaguda		↑	↑	↑
– Crónica	N	↑	↑	↑
Alcalosis metabólica				
– Aguda	↑	N	↑	↑
– Subaguda	↑	↑	↑	↑
– Crónica	N	↑	↑	↑
Alcalosis respiratoria				
– Aguda	↑		N	N
– Subaguda	N ó ↑		ó N	ó N
– Crónica	N			

Cuadro 4.23. Clasificación y causas de la acidosis metabólica

– Acidosis metabólica en anión GAP aumentado:

- Cetoacidosis
- Acidosis láctica
- Insuficiencia renal crónica
- Causas exógenas:
 - Metanol
 - Ehnglicol
 - Salicilato
 - Paraldehídos
 - Isoniacida en altas dosis
 - Etilismo crónico
 - Terapia excesiva con sales orgánicas (Ringer lactato), carbencilina, penicilina
 - Terapia antirretrovirales de VIH

– Acidosis metabólica con anión GAP normal:

- Hipopotasémicas:
 - Trastornos digestivos: diarreas, fístula pancreática, fístula biliar, fístula intestinal e íleo paralítico
 - Acidosis tubular renal
 - Desviaciones ureterales: ureterosigmoidostomía
 - Acidosis poshipocápnicas
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida y mafenida
- Normal o hipotasémica:
 - Insuficiencia renal incipiente
 - Hiperalimentación parenteral
 - Ingestión de acidificantes: cloruro de amonio, ácido clorhídrico, clorhidrato de arginina y lisina, y cloruro de calcio
 - Hipoaldosteronemia

el valor normal del anión GAP será de 10 ± 2 mmol/L (entre 8 y 12 mmol/L). Es necesario recordar que por cada 1 g/L de disminución en los valores de albúmina sérica por debajo de 4 g/L se aumenta en 2,3 mmol/L el valor del anión GAP.

Este estará elevado acompañando a la acidosis metabólica cuando predominan los aniones no medibles en las causas señaladas, también podemos encontrarlo en situaciones de hipoalbuminemia, hemodilución, hipercalcemia y toxicidad por bario, sin que necesariamente tenga que estar acompañado de una acidosis metabólica. Cuando el anión GAP está por debajo de su valor normal mínimo hay que sospechar la existencia de una de las formas de mieloma, hipermagnesemia, aumento de las concentraciones de litio o bromuros.

Como este parámetro se obtiene de la medición de los cationes y aniones mayores, su cálculo no ofrece una información exacta sobre cuáles son los aniones que están en exceso y por ello se recomienda que siempre que existan las condiciones deben medirse las concentraciones de ácido acético, ácido β -hidroxibutírico, ácido láctico, sulfatos y fosfatos, para, de ser necesario, precisar el origen específico de estos aniones o de otros (cetoacidosis diabética, acidosis láctica, insuficiencia renal crónica, etc). No obstante sus limitaciones, su uso ha demostrado la utilidad clínica en la sospecha de diagnósticos clínicos de las causas de acidosis metabólica y en el manejo terapéutico de estas.

En las acidosis puras o simples, el incremento del anión GAP debe ser aproximadamente igual a la disminución del HCO_3^- por debajo del valor normal, de forma que puede plantearse en estos casos que:

$$\text{Anión GAP} \approx 26 - \text{HCO}_3^- \text{ del paciente}$$

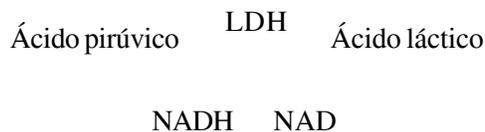
Y como esta fórmula no es aplicable a los trastornos ácido-básicos mixtos, si encontramos que el anión GAP así calculado es mayor que el HCO_3^- del paciente tenemos que plantearnos la sospecha de un trastorno mixto.

Las características patogénicas de la cetoacidosis diabética serán tratadas en el capítulo 82.

Desde la descripción de Huckabee, en 1961, se identifica a la acidosis láctica como un tipo particular y grave de la acidosis metabólica.

La energía necesaria para el funcionamiento de las células se obtiene a partir del ATP, el cual se produce por la oxidación de la glucosa (metabolismo aerobio) que aporta 36 moléculas de ATP por cada gramo de

glucosa; sin embargo, cuando la célula no dispone de suficiente oxígeno tiene que recurrir al metabolismo aerobio, y este solo produce dos moléculas de ATP por cada gramo de glucosa, además produce piruvato, el cual se convierte en lactato intracelularmente y de ahí sale a la sangre, mediante la reacción:



Normalmente, la relación lactato/piruvato en sangre es de 10:1, pero como el piruvato es el único precursor conocido del lactato, todos los factores que aumentan el piruvato aumentan el lactato.

La generalidad de los órganos pueden producir y utilizar lactato, a excepción del hematíe, que aunque lo produce no puede utilizarlo por no disponer de mitocondrias. El hígado es el órgano que más lo utiliza, y puede eliminar, cuando funciona bien y está bien perfundido, hasta el doble de la producción diaria normal, de ahí que una cifra normal de lactato no sea sinónima de ausencia de metabolismo anaerobio. Por lo general, el riñón reabsorbe todo el lactato filtrado y solo lo elimina cuando sus concentraciones son mayores que 6 mmol/L.

Se ha observado que la mitad de los pacientes graves con lactacidemia, no tienen acidosis metabólica con anión GAP elevado, y en ella se ha responsabilizado la existencia previa de hipoalbuminemia, hipercloremia o trastornos ácido-básicos mixtos preexistentes.

El nivel normal de lactato en sangre es, en condiciones de reposo, menor que 1,5 mmol/L (13,5 mg/dL), de manera que 1 mmol/L será igual a 9 mg/dL; se conoce que en atletas con ejercicio fuerte, los niveles de lactato pueden llegar hasta entre 10 y 15 mmol/L (entre 90 y 135 mg/dL), pero esto nunca se ve en un paciente de terapia intensiva, en quien el reposo es casi obligatorio; se ha correlacionado el nivel de lactato del paciente grave con la mortalidad de la manera en que aparece en la tabla 4.12.

Tabla 4.12. Niveles de lactato y mortalidad

Nivel de lactato	% mortalidad	Lactacidemia
< 1,5 mmol/L	-	Normal
1,5 – 4,0 mmol/L	5-25	Ligera
4 – 8,0 mmol/L	25-80	Moderada
> 8,0 mmol/L	> 80	Grave

Con los nuevos sensores de metabolitos se han reducido los tiempos de calibración y las interferencias en su medición, provocados por la presencia en sangre de bilirrubina, ácido acetil salicílico, dopamina, acetaminofen, vitamina C y variaciones en los valores del hematócrito.

La acidosis láctica puede dividirse según su patogenia en:

- Tipo A: causada por hipoxia.
- Tipo B: no causada por hipoxia.
 - B₁: trastornos sistémicos graves.
 - B₂: fármacos y toxinas.
 - B₃: errores innatos del metabolismo.

El tipo A es el más frecuente en terapia intensiva a causa de la hipoperfusión hística y la hipoxia hística que estimulan el metabolismo anaerobio, con lo cual aumenta el piruvato y se altera la función mitocondrial, disminuyendo así la utilización del lactato. Es raro que la hipoxemia respiratoria aguda y crónica sin alteración de la perfusión hística provoque lactacidemia.

Las causas más frecuentes de acidosis láctica tipo A son:

- Estados de *shock*.
- Bajo gasto cardiaco.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Anemias graves.
- Dishemoglobinemia.

En las acidosis lácticas tipo A siempre hay un aumento en la producción de lactato como elemento principal y ello tiende a aumentar su utilización, sobre todo por el órgano líder, en este sentido, el hígado; es decir que si las situaciones expuestas coexisten con insuficiencia hepática o baja perfusión de este órgano, la lactacidemia será más grave y de peor pronóstico.

La acidosis láctica tipo B se presenta por alteraciones del metabolismo del lactato, más que por aumento en la producción de este, o sea que la hipoxia hística no interviene en su producción. Las principales causas de acidosis láctica tipo B₁ son:

- Cetoacidosis diabética.
- Insuficiencia hepática.
- Sepsis grave con hiperventilación.
- Estado convulsivos.

La acidosis láctica tipo B₂ se puede apreciar por las alteraciones de las vías metabólicas del lactato, producidas por:

- Uso del fenformin.

- Etilismo crónico.
- Uso de fructosa, sorbitol, y xilitol en alimentación parenteral.
- Intoxicación por metanol.
- Intoxicación por etilenglicol.
- Intoxicación por salicilatos.

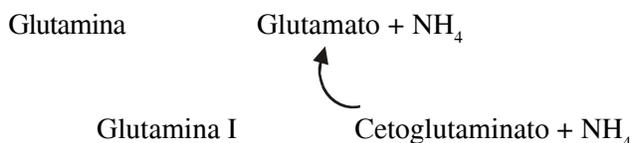
La acidosis láctica tipo B₃ es muy rara y se debe a defectos enzimáticos que afectan el metabolismo de lactato y el piruvato.

A veces no resulta fácil individualizar el tipo de acidosis metabólica con lactacidemia, pues se imbrican el tipo A y el B, particularmente el B₁.

Por lo general, el riñón elimina entre 1 y 1,5 mmol/L de H⁺ diarios para conservar la homeostasia normal de ácidos y bases, y concomitantemente absorbe HCO₃⁻ para restituir los amortiguadores intracelulares. En pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo cuando la filtración glomerular disminuye por debajo de 10 mL/min, el riñón pierde su función normal de eliminar su carga ácida y regenerar HCO₃⁻, y puede existir un daño tubular de gran magnitud, sin que necesariamente coexista un daño glomerular importante; en estos casos se sumará un aumento en la reabsorción de cloruros, que conducen a la acidosis metabólica hiperclorémica con anión GAP normal.

Los mecanismos patogénicos de la acidosis metabólica en la insuficiencia renal crónica son:

- Pérdida de bicarbonato: generalmente no ocurre por un defecto tubular intrínseco, sino por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal, causado por expansión de volumen extracelular, hiperpotasemia, hipocapnia, aumento de la parathormona e hipofosfatemia, situaciones bastante comunes en la insuficiencia renal crónica.
- Incapacidad de disminuir el pH urinario: se ha postulado que en la insuficiencia renal crónica, la nefrona distal se halla imposibilitada de generar un gradiente máximo de pH, pero esto no está absolutamente comprobado.
- Eliminación de amonio: las nefronas residuales o funcionales de la insuficiencia renal crónica sufren una hiperplasia, aumenta la actividad de la enzima glutaminasa I y se acelera la producción de amonio al nivel de la mitocondria, según la reacción:



Este exceso de NH_4 se elimina por la orina, en forma de cloruro o sulfato, y solo es relativo, pues está aumentada su relación con la eliminación que debieran tener las nefronas residuales; pero, en sentido absoluto, habrá una disminución de la eliminación urinaria de amonio, la cual será directamente proporcional a la caída del filtrado glomerular.

- Eliminación de ácidos titulables: disminuye en la medida que lo hace la filtración glomerular, aunque al igual que el NH_4 , aumenta en las nefronas residuales.
- Hipercloremia: es una situación poco común en la insuficiencia renal crónica, y la acidosis que se observa en estos casos, no tiene aumento del anión GAP; se ve más en las enfermedades intersticiales del riñón y se cree sea ocasionada por un daño medulorrenal más extenso. Se origina un defecto aún mayor en la producción de NH_4 y pérdida de sales; esta última provoca contracción de volumen y, como consecuencia, aumento de la reabsorción proximal de Na y Cl en proporción 1:1, lo cual originará la hipercloremia.

La acidosis metabólica con anión GAP normal se caracteriza por tener aumentada la concentración de cloro en el plasma y puede subclasificarse en variantes hipopotasémicas e hiperpotasémicas.

Los trastornos digestivos enunciados en la etiología provocan pérdidas directas de bicarbonato de sodio y potasio, con la consiguiente contracción del líquido extracelular que causará la hipercloremia.

La acidosis tubular renal es un trastorno bastante raro en las unidades de terapia intensiva, en la cual se aprecia una excreción renal de H^+ incompleta, acompañada de una reabsorción de HCO_3^- también incompleta, o ambas cosas a la vez, en presencia de una filtración glomerular normal o mínimamente alterada, lo cual lleva a una acidosis metabólica hiperclorémica, que puede dividirse en dos grandes grupos:

- Acidosis tubular renal proximal.
- Acidosis tubular renal distal.

En la distal predomina una limitación para la secreción de H^+ en el túbulo distal con una orina alcalina (pH mayor que 6,0), tendencia a la hipopotasemia y una combinación de nefrolitiasis, nefrocalcinosis y retardo del crecimiento en los niños; puede ser de origen familiar o adquirida. En los casos de terapia intensiva, entre otras causas, puede asociarse con el uso de anfotericin B.

La proximal se caracteriza por una marcada reducción de la reabsorción de HCO_3^- en el tubuli proximal;

el pH urinario en algunas es menos alcalino (pH menor que 5,5) y la hipopotasemia resulta menos frecuente que en la distal; la corrección de la acidosis es más difícil en la proximal, pero su gravedad es menor.

En las derivaciones ureterales, la orina rica en Cl⁻ entra en contacto con la mucosa intestinal y se producen pérdidas de HCO_3^- y ganancias de Cl⁻ por intercambio.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica facilitan la eliminación urinaria de H^+ , por lo que se origina bicarbonaturia y potasiuria.

Los trastornos del eje suprarrenal, caracterizados por hipoaldosteronismo y producción excesiva de H^+ por el metabolismo de ciertos azúcares y aminoácidos, así como la administración exagerada de acidificantes, provocan acidosis metabólica por supresión o disminución de la secreción distal de H^+ o por aumento directo de sus concentraciones sanguíneas. Estas situaciones ocasionan un aumento de la producción y eliminación urinaria de K^+ y pueden elevar sus concentraciones sanguíneas; se ha planteado que por cada disminución de 0,10 U de pH, la concentración de K^+ plasmático debe aumentar 0,6 mEq/L, pero en la práctica esto no siempre se comporta así, a causa de la influencia de la naturaleza del ion acompañante, la magnitud de la diuresis osmótica, el nivel de la punción renal y el grado de catabolismo.

Se ha descrito, desde el año 1979, un número limitado de casos de D-acidosis láctica, una encefalopatía recurrente que se ve en los síndromes del intestino corto y que evoluciona con manifestaciones neurológicas, acidosis metabólica con anión GAP elevada y lactato en sangre alto, la cual puede ser intercurrente y constituye una enfermedad por sí misma con gravedad para causar la muerte; el tratamiento de estos casos se hace sobre la base de antibióticos por vía oral, tales como neomicina y otros aminoglucósidos.

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa revertida (zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudine y zalcitabine) se están utilizando con eficacia en la terapéutica de la infección por el VIH, pero también se conoce que son inhibidores de las funciones oxidativas mitocondriales y, por tal motivo, pueden dar lugar a una acidosis láctica grave, riesgo que aumenta en presencia de alcoholismo o insuficiencia hepática.

Mecanismos de compensación. La compensación se alcanza utilizando los mecanismos amortiguadores o tampón, respiratorios y renal.

La amortiguación extracelular es provocada, principalmente, por el sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$, y la intracelular,

por las proteínas y aniones orgánicos; la parte básica del sistema capta el exceso de H^+ que hay en el plasma y debido a ello, el Na^+ y el K^+ estarán obligados a salir de la célula, y se eliminarán por el riñón en caso de función renal normal, pero si está algo afectada o existe deshidratación de cualquier causa, el K^+ puede ser retenido y elevarse en concentraciones peligrosas.

La acidificación del LEC estimula las neuronas hipersensibles del centro respiratorio, a pesar de que solo una décima parte del aumento de H^+ estará presente en el LCR y ello incrementará la frecuencia respiratoria y la ventilación minuto, el volumen corriente (V_t) y el volumen de ventilación alveolar (VA); esta hiperventilación provoca una hipocapnia predecible, según la concentración de HCO_3^- que intentará compensar las variaciones del pH.

La alcalosis respiratoria compensadora nunca es capaz de corregir totalmente la acidemia, a menos que exista una alcalosis respiratoria asociada, de manera que se ponen a funcionar las reservas cardiopulmonares del organismo para lograr o intentar la compensación. Cuando estas reservas son pobres, como ocurre en pacientes con depresión respiratoria por drogas, bronconeumopatías crónicas obstructivas o cualquier otra condición que dificulte el aumento necesario de la ventilación, la compensación respiratoria puede estar muy disminuida y se producirán acidemias más graves, para un mismo nivel de disminución del HCO_3^- ; por esta razón, algunos autores recomiendan el uso del espirómetro de Wright para medir el volumen minuto (VM), V_t y Fr , así como los signos vitales con el fin de hacer una evaluación más integral de la acidosis metabólica y del funcionamiento de las reservas cardiopulmonares.

La compensación renal es la última en intervenir y lo hace lentamente, entonces son necesarios varios días para provocar el aumento de la eliminación de amoniaco y de ácidos titulables, que permiten un aumento de la reabsorción proximal y distal de HCO_3^- . Si hay alteraciones de la función tubuloglomerular del riñón, la compensación renal será más demorada e ineficiente.

Cuadro clínico. La hiperventilación es el único signo característico de la acidosis metabólica, pero a veces no se presenta o lo hace muy atenuado, a causa de los factores mencionados, cuando tratamos la compensación respiratoria.

Las manifestaciones clínicas varían según la causa, gravedad y duración de la acidosis, además de acuerdo con el estado de la reserva cardiopulmonar y los trastornos electrolíticos asociados.

La acidemia provoca en el organismo los efectos siguientes:

- Desvía a la derecha la curva de disociación de la hemoglobina y disminuye la afinidad del oxígeno por esta molécula.
- Tiene un efecto depresor miocárdico cuando el descenso del pH es grande, pero en cifras intermedias de pH (de 7,15 a 7,30), la liberación de adrenalina que provoca puede contrarrestar los efectos depresores.
- Estimula la emesis (acidosis grave) por mecanismos no bien conocidos.

Las manifestaciones clínicas y, sobre todo, la respiración de Kussmaul, nos lleva a sospechar una acidosis metabólica, pero la confirmación debe hacerse siempre mediante los estudios gasométricos.

Diagnóstico. Puede realizarse siguiendo los pasos que se relacionan, los cuales ayudarán no solo al diagnóstico de confirmación, sino también a conocer la causa que lo produjo y las consecuencias asociadas, lo que permitirá elaborar una adecuada estrategia terapéutica. Los pasos son los siguientes:

- Presencia de factores causales (ver etiología y anotación de signos vitales: tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura).
- Observar en el ionograma HCO_3^- disminuido, K elevado o normal, Cl^- elevado, normal o alto, y cálculo de los aniones no medibles (anión GAP).
- Ver en la gasometría pH normal o bajo, HCO_3^- y SB disminuido, así como presencia de déficit de base y $PaCO_2$ normal o disminuida.
- Hacer espirometría con el espirómetro de Wright u otro, a través del tubo endotraqueal, cánula de traqueostomía o máscara y medir, fundamentalmente, VM , V_t y frecuencia respiratoria.
- Valorar la magnitud del mecanismo compensatorio que disminuye la $PaCO_2$, de 1 a 1,3 mmHg, por cada disminución de 1 mmol/L de HCO_3^- o utilizando la fórmula:

$$PaCO_2 = (1,5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$$

Encontrar una $PaCO_2$ por debajo de los límites calculados o en rango normal o elevado, debe hacernos pensar en un trastorno mixto.

Al concluir los pasos del diagnóstico y confirmar este, debemos dejar claramente establecida la variedad de acidosis metabólica existente:

- Acidosis metabólica con anión GAP elevado.

- Acidosis metabólica con anión GAP normal.
 - Acidosis metabólica hiperpotasemia-hipercloremia.
 - Acidosis metabólica hiperpotasemia-hipocloremia.
 - Acidosis metabólica hipopotasémica-hipercloremia.
 - Acidosis metabólica hipopotasémica-hipoclorémica.

De igual forma debe clasificarse en aguda, subaguda y crónica, y hacer un análisis integral del enfermo, que facilitaría el diagnóstico causal y los fenómenos asociados, como veremos en ejemplos posteriores.

Tratamiento. La terapéutica de la acidosis metabólica que nosotros seguimos en nuestra práctica, se basa en los enunciados siguientes:

- La terapia primaria debe ir dirigida a establecer las vías metabólicas normales, mediante la corrección de los factores causales, insulina en la cetoacidosis diabética, el mejoramiento del gasto cardiaco en los estados de bajo flujo, etc.
- La terapia con alcalinos está reservada para aquellas situaciones en las cuales es necesario disminuir o mantener las concentraciones de H^+ en un nivel compatible con una adecuada función celular. En la práctica no usamos alcalinos si el pH es mayor que 7,25, a menos que la situación clínica del paciente sea muy precaria; en el caso de cetoacidosis diabética, solo usamos alcalinos si el pH es menor que 7,10.

Otra guía práctica es no usar alcalinos si el HCO_3^- es mayor que 15 mmol/L o el déficit de base (DB) mayor que -10 mmol/L, ya que cuando los parámetros de pH, HCO_3^- y DB están por encima de los valores mencionados, generalmente no hay manifestaciones clínicas que pongan en peligro la vida del enfermo, y los mecanismos de compensación del organismo, unidos a la solución de los factores causales, resuelven la acidosis de forma progresiva y más fisiológica.

- El bicarbonato de sodio (HCO_3Na) viene en ampulas de 20 mL al 4 % (9,5 mmol/L) y al 8 % (19 mmol/L); es nuestro alcalinizante de preferencia, y la cantidad necesaria para la corrección de una acidosis metabólica puede ser calculada por una de las dos fórmulas siguientes:

- Fórmula de Astrup-Mellemgard:

$$HCO_3Na = DB \times 0,3 \times \text{kg de peso}$$

- Fórmula de Shapiro:

$$HCO_3Na = DB \times 0,25 \times \text{kg de peso}$$

Generalmente, el déficit de bicarbonato ocurre solo en el LEC (20 % del peso corporal), pero cuando persisten la producción de H^+ , las pérdidas de HCO_3^- o ambas, el grado de participación intracelular en el déficit de HCO_3^- puede estar presente y ello justificaría usar con preferencia la fórmula de Astrup-Mellemgard.

La cantidad de moléculas de HCO_3Na calculada por estas fórmulas debe ser dividida entre 2, 3 o 4, no existe una regla absoluta para determinarlo. El juicio clínico del intensivista, en función de las alteraciones funcionales que las concentraciones de H^+ están ocasionando y el hecho de que una vez administrado el HCO_3Na no se puede sacar con rapidez, determinará la cantidad que se administre; se recomienda repetir el estudio gasométrico 5 min después de terminar de pasar el HCO_3Na .

- En pacientes con pH menor que 7,0 utilizaremos como factor de corrección el 100 % de la distribución de agua corporal mediante la fórmula:

$$HCO_3Na = DB \times 0,6 \times \text{kg de peso}$$

- Y se procede según se explicó en el punto anterior.
- El HCO_3Na administrado intravenosamente añade HCO_3^- a la sangre arterial, solo después que la carga de CO_2 presente en la solución de HCO_3Na es eliminada por los pulmones y ello explica que:

- La administración intravenosa de HCO_3Na en una acidosis metabólica con reservas cardiopulmonares normales, inicialmente disminuye el pH en la arteria pulmonar, aumenta la $PaCO_2$ y no modifica el HCO_3^- ; pero al incrementar la extracción pulmonar de CO_2 , aumenta el pH, no modifica la $PaCO_2$ inicial y aumenta el HCO_3^- en la sangre arterial.
- La administración de HCO_3Na en una acidosis metabólica con reservas pulmonares afectadas ($PaCO_2$ normal o alta, VM y Vt normal o bajo) disminuye discretamente el pH, aumenta la $PaCO_2$ y el HCO_3^- en la arteria pulmonar y, al estar deprimida la excreción de CO_2 por los pulmones, agrava la acidemia, aumenta la $PaCO_2$ y casi no modifica el HCO_3^- en sangre arterial.
- La administración de HCO_3Na en una acidosis metabólica con reservas cardiacas afectadas por un estado de bajo gasto cardiaco ($Ca-vO_2$ aumentado, tensión arterial baja, frecuencia cardiaca elevada) disminuye el pH, aumenta la $PaCO_2$ y aumenta el HCO_3^- en la arteria pulmonar, y al existir una adecuada excreción de CO_2 por los pulmones

- con un flujo sanguíneo pulmonar disminuido por unidad de tiempo, ello no mejorará ostensiblemente el pH, no modificará la PaCO₂ y no mejorará de manera importante el HCO₃ en sangre arterial.
- El lactato de sodio se presenta en ampulas de 20 mL con 83,5 mEq de Na; el hígado metaboliza el lactato en HCO₃⁻ y, por tal motivo, se ha utilizado en el tratamiento de la acidosis metabólica; no le encontramos ninguna ventaja práctica sobre el bicarbonato, a pesar de las críticas que últimamente ha recibido, ya que, además, para que sea eficiente se necesita una buena función hepática y la no existencia de hipoperfusión e hipoxia.
 - El THAM (*thris hidroximetil aminometano*) introducido por Nahas, en 1962, no se ha impuesto en la práctica a causa de sus efectos indeseables sobre la presión diastólica aórtica, la presión de perfusión coronaria, la depresión de la ventilación y las alteraciones del metabolismo de la glucosa que provoca; igual ha ocurrido con el bicarb, una mezcla de CO₃Na y HCO₃Na, introducido por Folley en 1984.
 - El tribonat, un buffer alcalino introducido por Wikland, en 1985, es una mezcla de THAM, HCO₃Na, acetato, sulfato y fosfato, usado en los países escandinavos, al cual le han sido atribuidas ventajas tales como: poco incremento de la PCO₂ y de las concentraciones de H⁺ intracelulares, con capacidad de amortiguar el pH bajo en el LIC, prevenir la hipofosfatemia, no producir sobrecorrección de la acidosis metabólica ni estados hiperosmolares ni hipernatremia; necesita ser sometido al uso expandido y a la crítica científica antes de recomendarlo.
 - Es evidente que aunque el HCO₃Na sigue siendo el alcalino de elección en la acidosis metabólica grave, su uso hoy en día es más conservador y cuidadoso, sobre todo teniendo en cuenta las descripciones de muchas de sus desventajas; las más importantes son:
 - Genera liberación de CO₂ con disminución del pH intracelular y posible efecto ionotrópico negativo.
 - La tendencia a la sobrecorrección de la acidosis con aparición de alcalemia y desviación de la curva de disociación de la Hb a la izquierda.
 - Puede aumentar la resistencia vascular cerebral y disminuir el flujo sanguíneo cerebral.
 - Su alta osmolaridad (2 000 mmol/L) puede ocasionar hiperosmolaridad con congestión de la sustancia blanca y aumento de la incidencia de hemorragia ventricular en neonatos.
 - Puede ser causante de hipernatremia con aumento del sodio citosólico de la célula miocárdica.
 - Puede provocar hipofosfatemia.
 - En pacientes con acidosis láctica aplicamos los mismos criterios citados para el uso de HCO₃Na, y tratamos de que la concentración de HCO₃⁻ no se eleve por encima de 15 mmol/L, pues en estos casos el lactato en exceso también se metaboliza en HCO₃⁻, y la alcalinización excesiva puede aumentar la producción de lactato y, además, disminuir el transporte de oxígeno, factores que tienden a perpetuar la acidosis láctica.
 - En la acidosis láctica grave puede emplearse la diálisis peritoneal, con la sustitución del lactato de sodio por bicarbonato de sodio a razón de 30 mmol/L y evitando la presencia de Ca y Mg, los cuales forman sales con el HCO₃⁻ y afectan su efecto alcalinizante. La diálisis tiene la ventaja de depurar el lactato.
 - Cuando se utiliza el HCO₃Na en pacientes hipopotasémicos debe recordarse que pueden disminuirse las concentraciones séricas de K y aparecer manifestaciones clínicas graves, por tal motivo es necesario corregir la hipopotasemia de forma concomitante. Lo contrario ocurre si hay hiperpotasemia.
 - En los pacientes con insuficiencia renal oligúrica o insuficiencia cardiaca, la corrección de una acidosis metabólica con HCO₃Na puede causar hipernatremia con sobrecarga hídrica y fallo ventricular izquierdo, por lo que deberá reducirse al mínimo permisible el HCO₃Na administrado. A veces es necesario usar diálisis peritoneal con soluciones hipertónicas para extraer el agua en exceso provocada por la hipernatremia.
 - En los casos de hipoxemia grave, la administración rápida de grandes cantidades de HCO₃Na puede agravarla, al desviar la curva de disociación de la oxihemoglobina a la izquierda y disminuir la liberación de oxígeno a los tejidos, por tanto se necesitará oxígeno suplementario.
 - En la acidosis del alcoholismo no es necesario la administración de HCO₃Na, a menos que el nivel del pH sea muy bajo y peligroso para la vida (pH menor que 7,1). Se resuelve con glucosa, solución salina y vitaminoterapia.
 - En pacientes acidóticos con hipercalcemia asociada (insuficiencia renal crónica, pancreatitis, etc.), el HCO₃ fija el calcio a las proteínas, disminuye el Ca iónico y provoca aumento de la excitabilidad neuromuscular (signo de Chvostek-Trousseau), alargamiento del QT y tetania.

- En los casos de acidosis metabólica hiperclorémica, casi siempre coexiste cierto grado de deshidratación celular, la cual debemos evaluar y corregir, evitando la administración no controlada de cloro, ya que puede perpetuar la hipercloremia y la acidosis.

Caso demostrativo. Se trata de un paciente masculino de 36 años de edad y 60 kg de peso que sufre un accidente del tránsito y es ingresado en terapia intensiva, después de haber sido intervenido quirúrgicamente por un hemoperitoneo, realizándosele la esplenectomía; durante la operación recibió 1 000 cc de glóbulos, 1 000 cc de solución salina isotónica y 250 mL de plasma; se mantuvo todo el transoperatorio hipotenso y taquicárdico. Tiene, además, fractura de un tercio medio de fémur izquierdo y le fue aplicada una tracción esquelética, no había evidencias de traumatismo craneal y torácico y al llegar a terapia intensiva, una vez recuperado de la anestesia, está consciente, orientado, aún intubado y respirando espontáneamente. Al examinarlo, realizarle una espirometría y determinaciones de laboratorio, se encuentran los parámetros que aparecen en la tabla 4.13.

Al analizar esta tabla en su primera evaluación podemos concluir que hay:

- Acidosis metabólica con anión GAP elevado.
- Hipotensión arterial con hipoperfusión y lactacidemia.
- Hiperventilación como compensación con polipnea y volumen minuto elevado.
- Px, P50, Hbt y CtO₂ disminuidas.

Al analizar el *deep picture*, vemos que la captación de oxígeno por los pulmones apenas está afectada, con una ligera caída de la PaO₂, determinada por la hipovolemia y la caída de la Hbt; el transporte de oxígeno es el parámetro más afectado y está muy bajo el CtO₂ a causa de la disminución de la Hbt; la liberación de oxígeno está disminuida al tener la curva de disociación de la Hb desviada a la izquierda y cede menos oxígeno la molécula de Hb, esto último evidenciado por una P50 discretamente baja. Al integrar los tres parámetros que determinan el Px (PaO₂, Hbt y P50), vemos que todos están afectados, no hay compensación de unos por otros y el más afectado es, evidentemente, la Hbt, de manera que los objetivos terapéuticos que debemos buscar son:

- Mejorar la capacidad de transporte de la Hbt (1 000 cc de glóbulos), con lo cual se corregirá la disponibilidad de oxígeno en la sangre arterial.
- Mejorar la perfusión mediante la corrección de la hipovolemia, elevando la PVC entre 6 y 12 cm de

H₂O (solución salina 0,9 %, de 1 000 a 1 500 mL entre 4 y 6 horas), con lo que debe mejorar el gasto cardíaco, la TA y la perfusión hística; reduciendo la producción de lactato y metabolizándose progresivamente el excedente de este, con producción de CO₂ y H₂O y, a partir de ellos, HCO₃⁻.

- Corregir, con mucha discreción o bajas dosis de HCO₃Na, la acidosis, teniendo en cuenta que al mejorar la perfusión y la disponibilidad de oxígeno con las medidas anteriores, debe cesar la producción de lactato y el excedente debe metabolizarse a CO₂, se resolvería la hipocapnia y mejoraría de forma progresiva, por los mecanismos de compensación, el pH ácido; de manera que el cálculo del HCO₃Na lo haremos según la fórmula de Shapiro:

$$\text{HCO}_3\text{Na} = \text{DB} \times 0,25 \times \text{kg de peso}$$

$$\text{HCO}_3\text{Na} = 23 \times 0,25 \times 60 = 345: 4 = 86 \text{ mmol/L}$$

Se le ponen cuatro ampulas de HCO₃Na al 8 %

Una vez ejecutadas las medidas anteriores, repetimos el estudio gasométrico, el clínico y los electrolitos con sus cálculos correspondientes, cuyos resultados aparecen en el número dos de la tabla 4.13 y observamos que:

- Se ha normalizado la PaO₂, P50 y ha ascendido la Hbt normalizando el pH.
- La TA se ha normalizado, ha descendido la FC y la FR, ha subido la PVC y el nivel de lactatos ha disminuido discretamente, con aumento del CtO₂.
- El pH está menos acidótico, el DB ha disminuido y, de igual forma, el anión GAP se ha normalizado.

Es decir, hemos logrado ir normalizando, de forma progresiva, el equilibrio ácido-básico, electrolítico y del agua, usando bajas dosis de HCO₃Na y permitiendo que la corrección se haga más fisiológicamente, ya que con los resultados del punto dos no es necesario administrar más glóbulos, ni HCO₃Na, solo disminuir el aporte de O₂, es decir la FIO₂. A partir de estas medidas, en la tercera gasometría y análisis del paciente veremos los resultados plasmados en la tabla 4.13, según los cuales prácticamente todo se ha normalizado.

ALCALOSIS METABÓLICA

Es uno de los trastornos ácido-básicos que con más frecuencia se verifica en el paciente grave y ocurre por un aumento primario de la concentración de HCO₃⁻ (hiperbicarbonatemia), resultante de una pérdida renal anormalmente alta de ácidos no volátiles, de una acumulación excesiva de alcalinos o de ambos.

Tabla 4.13. Resultados de los parámetros y cálculos gasométricos del caso demostrativo

Parámetro	Unidad de medida	1	2	3
TA	mmHg	70/40	110/70	120/80
FC	latidos/min	128	108	96
FR	resp/min	36	24	20
PVC	cm de H ₂ O	3	8	8
Hbt	g/L	65	100	104
pH	U	7,10	7,25	7,33
PaCO ₂	mmHg	26	27	35
PaO ₂	mmHg	83	120	96
HCO ₃	mmol/L	9	22	25
SB	mmol/L	10	21	24
DB	mmol/L	23	13	4
HbO ₂	%	96	99	99
SaO ₂	%	97	99	99
vO ₂	%	56	76	74
PvO ₂	%	32	40	38
FCOHb	%	0,4	0,3	0,3
FmetHb	%	0,2	0,1	0,1
Px	mmHg	24	33	35
P50	mmHg	24	27	26
Na	mmol/L	140	136	137
Cl	mmol/L	100	101	102
RA	mmol/L	10	23	24
K	mmol/L	5,6	4,8	4,5
Anión GAP	mmol/L	30	12	11
Lactato	mmol/L	4,5	3,3	2,5
CtO ₂	vol/%	9,01	14,32	14,60
Ca-vO ₂	vol/%	3,86	3,63	3,79

Etiología. Desde el punto de vista patogénico y terapéutico, la clasificación causal de la alcalosis metabólica que consideramos más útil es la del cuadro 4.24.

Patogenia. Casi el 90 % de las alcalosis metabólicas que se diagnostican en el paciente grave tienen su origen en:

- Uso de diuréticos.
- Vómitos y/o aspiración gástrica.
- Causas exógenas.
- Contracción de volumen.

Los diuréticos tienden a provocar alcalosis metabólica por dos mecanismos principales:

- Por pérdida renal del cloruro de sodio, lo cual ocasiona disminución del volumen del LEC y pérdidas de cloro, incrementa la excreción renal de H⁺ y, por tanto, aumenta la concentración de HCO₃ en el LEC.
- Con las pérdidas urinarias elevadas de K⁺, se va produciendo una salida del K⁺ intracelular hacia el LEC y ello hace que el H⁺ difunda hacia dentro de las células, lo que ocasiona una acidemia intracelular con alcalosis metabólica (aumenta el HCO₃).

En los pacientes con vómitos, aspiraciones gástricas o ambos, se aprecia una pérdida de H⁺ y de Cl⁻ en forma de ClH, elemento fundamental en la composición del jugo gástrico; inicialmente, como respuesta a estas pérdidas, aumentan las concentraciones de HCO₃ en sangre y debido a ello se producirá una bicarbonaturia (diuresis alcalina), pero en la medida que las pérdidas de Cl⁻ y K⁺ sean más importantes se incrementará la reabsorción proximal de HCO₃, lo cual hace persistir la alcalosis metabólica; en este caso, las pérdidas del Cl⁻ e H⁺ son directas por el vómito o la aspiración, y la hipocloremia causa un hiperaldosteronismo secundario, que es responsable del aumento de las pérdidas de K⁺.

Muchas veces corregimos una acidosis metabólica con bicarbonato de sodio en un paciente grave con trastornos metabólicos (cetoacidosis diabética, insuficiencia circulatoria, etc.) y asumimos que mientras corregimos la acidosis, también lo hacemos de forma simultánea con la causa que la produjo; sin embargo, en ese período el lactato y las acetonas son metabolizadas en el hígado y producen bicarbonato, lo cual puede contribuir al incremento de este en la sangre,

Cuadro 4.24. Causas de la alcalosis metabólica

– Alcalosis metabólica clorurorrespondedora:

- Terapéutica diurética:
 - Furosemida, torasemida, etc.
 - Tiazídicos
 - Ácido etacrínico
 - Otros diuréticos
- Pérdidas gastrointestinales:
 - Vómitos y/o aspiración gástrica
 - Diarreas perdedoras de cloro
 - Adenoma vellosa
 - Clorodiarrea congénita
- Pérdidas renales no inducidas por diuréticos:
 - Uso de esteroides retenedores de Na
 - Estados poshipercápnicos
 - Uso de aniones pobremente reabsorbibles: penicilina, carbenicilina, sulfatos, fosfatos, etc.
- Causas exógenas:
 - Administración excesiva de: bicarbonato de sodio, citrato, acetato, carbonato, antiácidos alcalinos y otros alcalinos

– Alcalosis metabólica clorurorresistentes:

- Aldosteronismo primario:
 - Adenoma suprarrenal
 - Hiperplasia suprarrenal
 - Hiperreninemias:
 - Estenosis de la arteria renal
 - Hipomagnesemia
 - Síndrome de Bartter
 - Síndrome de Liddle
 - Deplección de volumen extracelular (cloruros)
 - Síndrome de Cushing
 - Hipopotasemias graves
 - Exceso de producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
 - Carcinoma secretorio de ACTH
 - Idiopáticas
-

a pesar de no haber usado dosis excesivas en la corrección; esta es una de las razones por las que se ha aconsejado ser más conservador en el uso del bicarbonato de sodio.

De no existir pérdidas concomitantes de Cl^- y K^+ por diuresis osmótica, ni hiperaldosteronismo secundario, la bicarbonaturia subsiguiente puede compensar el aumento del HCO_3^- en más o menos tiempo, en dependencia de la gravedad de la alcalosis, pero de existir disminución concomitante del Cl^- y K^+ , aumentará la reninemia y se producirá un hiperaldosteronismo secundario; a consecuencia de él, aumentará la secreción distal de iones H^+ y, por tanto, la reabsorción

proximal de HCO_3^- , con lo que se perpetuaría la alcalosis metabólica.

La administración de esteroides en el paciente grave no es infrecuente, ni tampoco lo es que en estos enfermos existan trastornos electrolíticos concomitantes por diferentes razones, además, si tenemos en cuenta que los esteroides retienen Na^+ y producen una excreción renal aumentada de H^+ y K^+ en el tubuli distal, con la consiguiente reabsorción aumentada en el proximal, ello explicaría la aparición o perpetuación de una alcalosis metabólica cuando se utilizan estos medicamentos.

Los esteroides que más Na^+ retienen son la fluodrocortisona y los preparados de corticosterona, que raras veces se usan en el paciente grave, le siguen en orden de importancia la hidrocortisona (cortisol), el prednisol, la prednisolona y la cortisona; la dexametasona y la betametasona prácticamente no retienen Na^+ .

Después del tratamiento de una acidosis respiratoria crónica, frecuentemente verificada en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva, que ingresan descompensados en la unidad de terapia intensiva, habrá un aumento de la eliminación de ácido neto por el riñón, lo que origina un incremento de la reabsorción de HCO_3^- que conducirá a la alcalosis metabólica.

Cuando el descenso de la PaCO_2 es rápido, casi nunca se manifiesta alcalosis metabólica, a menos que exista un déficit de Cl^- , que puede ser producido por la propia hipercapnia. De manera que en la patogenia de las alcalosis clorurorrespondedoras, los defectos de Cl^- y, en menor grado, de K^+ desempeñan una importante función en la producción y persistencia del trastorno; por tal motivo, la corrección constituirá el eje básico de su terapéutica.

En los pacientes con alcalosis metabólica clorurorresistentes el trastorno primario será un hipermineralocorticoidismo, el cual puede originarse por:

- Sobreproducción suprarrenal primaria y, como vemos en el aldosteronismo primario, síndrome de Cushing etc.; en estos casos, el nivel de renina plasmática es normal y generalmente evolucionan con hipertensión por aumento del volumen del líquido extracelular.
- Sobreproducción primaria o secundaria de renina. Por lo general se presenta en forma de hipertensión arterial, hiperaldosteronismo o hipopotasemia, que pueden causar una alcalosis metabólica por el ya conocido incremento de la reabsorción tubular proximal de HCO_3^- .

En la práctica diaria de las unidades de terapia intensiva no son frecuentes las alcalosis metabólicas clorurorresistentes.

Es necesario conocer que una vez surgida una alcalosis metabólica, el riñón tratará de conservarla o perpetuarla, siempre y cuando estén presentes los factores siguientes:

- Hipopotasemia: aunque existen discrepancias sobre si verdaderamente este factor contribuye a la persistencia de la alcalosis metabólica, lo cierto es que su corrección facilita el tratamiento y la corrección de esta; además, se ha invocado que los posibles

mecanismos por los cuales la hipopotasemia pudiera influir en el mantenimiento de una alcalosis metabólica son:

- Disminución del filtrado glomerular.
 - Aumento de la reabsorción proximal de HCO_3^- .
 - Aumento de la acidificación.
- Hipocloremia: verificada, sobre todo, cuando se encuentra asociada con la hipopotasemia; este trastorno facilita los mecanismos renales de persistencia de la alcalosis metabólica, que son los siguientes:
- Disminución del volumen de líquido extracelular y, por tanto, del filtrado glomerular.
 - Causante de hiperaldosteronismo hiperreninémico y, en consecuencia, estimulador de la acidificación distal y del aumento de la reabsorción proximal de HCO_3^- .
- Hipermineralocorticoidismo: promueve la acidificación distal y el aumento de la reabsorción proximal de HCO_3^- .

Mecanismos de compensación. Ante una bicarbonatemia, el nivel de HCO_3^- que pasa al líquido cefalorraquídeo no alcanza a igualar las concentraciones del anión HCO_3^- en la sangre arterial, pero la alcalinización que se produce hace que los quimiorreceptores del tallo cerebral deprimen la ventilación y tienda a aumentar, de forma moderada, la PaCO_2 (rara vez este aumento sobrepasa los 45 mmHg de PaCO_2). Ello puede provocar o agravar discretamente la PaCO_2 , de manera que la respuesta respiratoria ante una alcalosis metabólica, puede considerarse variable, de pequeña magnitud, mucho menos vigorosa que la respuesta respiratoria a una acidosis metabólica, pero capaz de brindar una protección sustancial al incremento del pH hacia niveles capaces de hacer peligrar la vida del enfermo (pH mayor que 7,70), lo cual hace que, con la excepción de iatrogenias, la alcalosis metabólica severa sea poco frecuente en la terapia intensiva.

Cuando el trastorno coexiste con depresión ventilatoria de cualquier otra causa, esta hipoventilación puede potenciarse; por otro lado, si el paciente está siendo hiperventilado por un respirador puede perderse la protección respiratoria y la alcalemia se agravaría considerablemente. El riñón es capaz de disminuir su reabsorción de HCO_3^- con lo cual disminuye la excreción de iones H^+ y protege o compensa un pH alcalino; este mecanismo es altamente efectivo siempre y cuando la reabsorción de Na^+ y K^+ no sea requerida.

Si coexistiera una hiponatremia se incrementaría la reabsorción renal de Na^+ , lo que ocasionaría una mayor excreción de H^+ y un aumento de la retención de HCO_3^- , perdiéndose la protección renal ante una alcalosis metabólica; el mismo mecanismo ocurriría ante una hipopotasemia (bastante frecuente en la alcalosis metabólica) al incrementarse la reabsorción renal de K^+ y, de igual forma, la presencia de niveles elevados de aldosterona aumentaría la reabsorción de Na^+ en el tubuli distal y dificultaría la compensación renal de una alcalosis metabólica. De manera que estos aspectos en la compensación renal de una alcalosis metabólica, desde el punto de vista de impedir la aparición de pH muy alcalinos y de la posibilidad de perpetuar o agravar el nivel de HCO_3^- en la sangre arterial, deben ser correctamente evaluados y corregidos en la terapéutica de estos pacientes.

Cuadro clínico. No existen signos y síntomas patognomónicos de la alcalosis metabólica, pero el conocimiento de los efectos de la alcalemia y una detallada información sobre las particularidades del enfermo, sobre todo en relación con la existencia de factores causales, pueden hacer sospechar la entidad y alertarnos de los posibles efectos perjudiciales sobre el SNC, la función miocárdica metabólica, y la muscular y respiratoria, teniendo en cuenta que una alcalemia con pH menor que 7,60 en un paciente sin afectación miocárdica o del SNC, rara vez causa disfunción electrofisiológica o enzimática, pero cuando esta existe, las manifestaciones clínicas pueden aparecer con pH menor que 7,60.

La alcalosis provoca en el organismo los efectos siguientes:

- Desvía a la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina y disminuye así la liberación de oxígeno en los tejidos.
- Irritabilidad muscular.
- Amortiguación del estímulo respiratorio hipóxico.
- Sensibilización del miocardio a las arritmias cardíacas.

Las manifestaciones clínicas de una alcalosis metabólica pueden abarcar desde la afectación variable del SNC, dada por letargia, confusión, estupor, espasmos musculares, agitación, comportamiento inadecuado y desorientación, hasta las manifestaciones clínicas de la hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, la deplección o aumento de volumen, la hiperreninemia, el hipermineralocorticoidismo, la afectación cardiovascular o respiratoria, todo mezclado o aislado, sin especificidad alguna, lo que hace que la clínica no sea realmente un elemento de importancia diagnóstica, pero sí de sospecha; se ha evidenciado que el grado de alcalemia tiene una relación directa con la mortalidad.

Diagnóstico. Para establecer un diagnóstico se deben seguir los pasos siguientes:

- Presencia de factores causales (ver etiología).
- Observar en el ionograma en sangre, HCO_3^- elevado (reserva alcalina), K^+ , Cl^- , Ca^{++} o Mg^{++} disminuido o normal.
- Ver en la gasometría pH elevado o normal, HCO_3^- elevado, SB y EB elevados, PaCO_2 normal o elevada.
- Evaluar la respuesta ventilatoria mediante espirometría midiendo VM, FR y Vt, los cuales deben ser normales o discretamente disminuidos.
- Valorar la magnitud del mecanismo compensatorio conociendo que por cada aumento de 1 mmol/L de HCO_3^- se produce un aumento entre 0,2 y 0,9 mm de Hg de la PaCO_2 (promedio 0,7) o usando la fórmula:

$$\text{PaCO}_2 = (0,9 \times \text{HCO}_3^-) + 9 \pm 2$$

El límite superior de elevación de la PaCO_2 como compensación del trastorno está entre 55 y 60 mmHg. Encontrar una PaCO_2 superior al valor de la fórmula o por debajo de 35 mmHg nos obliga a plantear un trastorno mixto.

Una vez realizado el diagnóstico confirmatorio de alcalosis metabólica simple, mediante los pasos anteriores, debemos definir si es de la variedad clorurorrespondedora o clorurorresistente, para lo cual debemos tener en cuenta lo siguiente:

- Las variedades clorurorrespondedoras, generalmente tienen normotensión o hipotensión con concentraciones de Cl^- urinario menores que 20 mmol/L (con excepción de las causadas por diuréticos o hipercapnia coexistente).
- Las variedades clorurorresistentes se presentan con normotensión o hipertensión, y concentraciones del Cl^- urinario mayores que 20 mmol/L.

Tratamiento. El tratamiento de la alcalosis metabólica, o al menos el análisis detallado de su patogenia, es obligatorio cuando el pH sea mayor que 7,50, y debe tenerse en cuenta el tipo y origen del trastorno para obtener resultados adecuados. Recomendamos los principios terapéuticos siguientes:

- Alcalosis metabólica clorurorrespondedora:

- Cuando el pH sea menor que 7,60:

Restauración del volumen del LEC, si este está disminuido.

Tratar, siempre y cuando sea posible, de suprimir el factor causal.

En casos de hipopotasemia, practicar la corrección según los cálculos correspondientes, usando para ello preferentemente el ClK; algunos autores recomiendan administrar entre 100 y 150 mmol de ClK diarios, aunque no sea evidente la hipopotasemia, como es lógico en ausencia de insuficiencia renal.

Administrar de 2 a 3 L diarios de solución salina fisiológica al 0,9 %, con lo cual se lograría la corrección de Cl⁻ y se evitaría una hiponatremia.

Cuando las pérdidas gástricas no pueden controlarse adecuadamente, se utiliza con éxito la cimetidina en dosis de 300 mg (1 ampola) intravenosa cada 6 horas.

Si no existe edema pulmonar hemodinámico o edema en miembros inferiores por fallo de ventrículo derecho, es útil usar la acetazolamida, un diurético bicarbonatúrico en dosis de 250 mg endovenosos cada 6 horas y tener en cuenta la reposición concomitante de las pérdidas de K que se producirán. Si con estas medidas no se logran valores aceptables de pH entre 24 y 36 horas, se ensayarán terapéuticas más activas que destacaremos más adelante, las cuales se ejecutarán sin suspender las anteriores.

- Cuando el pH sea mayor que 7,60 o el HCO₃⁻ mayor que 40 mmol/L:

Cloruro de amonio (ClNH₄): viene en ampulas de 20 mL con 83,5 mmol del Cl⁻ y de NH₄⁺ por ampula. La cantidad necesaria para administrar puede calcularse usando las fórmulas de Astrup-Mellemgard o de Shapiro y sustituyendo el DB por el EB; se pasa la mitad de la dosis calculada en venoclisis de solución salina 0,9 % o de dextrosa 5 %, y si existe alguna contraindicación para la primera, en 8 horas, se van realizando controles gasométricos cada 4 horas y en intervalos más cortos si el pH es demasiado alcalino. Este medicamento acidificante debe evitarse en pacientes con disfunción hepática ante el peligro de intoxicación amoniacal mortal por incapacidad del hígado de convertir el NH₄⁺ en urea con la velocidad necesaria, de manera que su utilización requiere una adecuada función hepática.

Aunque en la práctica raras veces es necesario, ante alcalosis metabólicas graves y persistentes que no responden a las medidas anteriores, puede utilizarse, a través de un catéter venoso central, el ácido clorhídrico (ClH) en solución 0,1 a 0,15 N, y disolver entre 100 y 150 mL de esta solución en 900 o 850 mL de dextrosa al 5 %, a pasar en 12 horas; si tenemos en

cuenta que cada mililitro de solución de ClH al 0,1 N tiene 1 mmol/L de H⁺ y de Cl⁻ podemos calcular la cantidad de milimoles que necesita el paciente usando la fórmula siguiente:

$$\text{CLH (mmol)} = \frac{(\text{HCO}_3^- \text{ medido} - 30) \times 0,2 \times \text{kg de peso}}{2}$$

Como esta solución solo la reservamos para alcalosis metabólicas graves y persistentes, deben mantenerse todas las medidas anteriores con la excepción del ClNH₄ y hacer controles gasométricos a cortos intervalos (de 30 min a 1 o 2 horas.)

Las hemodiálisis se han utilizado para tratar alcalosis metabólicas muy graves, sobre todo cuando coexiste intoxicación digitálica o hipercapnias graves. El clorhidrato de lisina y de arginina, que en su metabolismo dan ClH como producto final, también se ha utilizado para tratar este trastorno, pero nosotros no tenemos experiencia en su uso.

– Alcalosis metabólica clorurorresistentes: su terapia es mucho más diversa y compleja y se basa en lo siguiente:

- Eliminar por vía quirúrgica la fuente de mineralocorticoides, siempre que sea posible y esté indicada (adenomectomía suprarrenal en el hiperaldosteronismo primario).
- Corregir o evitar la hipopotasemia.
- Usar espironolactona en los estados hiperadrenales (de 300 a 600 mg diarios) bloquea la acción mineralocorticoide.
- Corregir otras dificultades electrolíticas (hipocalcemia e hipomagnesemia).
- Usar inhibidores de las prostaglandinas en el síndrome de Bartter.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Se caracteriza por la acumulación de iones H⁺ procedentes de ácidos volátiles (CO₂H₂), a causa de una hipoventilación alveolar con la consiguiente elevación de la PaCO₂, disminución del pH y aumento secundario del HCO₃⁻.

Etiología. La hipoventilación alveolar ocurre por la alteración de los mecanismos productores y excretorios de CO₂, los cuales están íntimamente relacionados, y en dependencia de la rapidez con que se manifiesten estas alteraciones pueden considerarse formas agudas y crónicas, y clasificarse desde el punto de vista etiológico de la manera que aparece en el cuadro 4.25.

Cuadro 4.25. Clasificación y causas de la acidosis respiratoria

- Por alteraciones de los mecanismos de excreción de CO₂:
 - Alteraciones del flujo sanguíneo pulmonar:
 - Tromboembolismo pulmonar de ramas gruesas o medianas
 - Paro cardiorrespiratorio
 - Alteraciones de la ventilación alveolar:
 - Neumopatías agudas graves
 - Obstrucción de vías aéreas: broncoespasmo, broncoaspiración, laringospasmo, cuerpo extraño en vías aéreas y atelectasias
 - Edema pulmonar hemodinámico y/o lesional
 - Bronconeumopatía crónica obstructiva
 - Fibrosis intersticial pulmonar
 - Alteraciones de la pared torácica y la pleura:
 - Tórax batiente
 - Neumotorax
 - Derrames pleurales
 - Cifoescoliosis
 - Fibrotórax
 - Alteraciones musculares:
 - Crisis miasténicas
 - Hipopotasemias graves (K menor que 2 mmol/L)
 - Distrofias musculares
 - Polimiositis
 - Efecto de relajantes musculares
 - Por alteración de los mecanismos de control de la respiración:
 - Alteraciones al nivel del sistema nervioso central:
 - Sobredosis de drogas depresoras del SNC
 - Traumatismos craneoencefálicos
 - Accidentes vasculares encefálicos
 - Edema cerebral importante
 - Obesidad morbosa (síndrome de Pickwick y Ondina)
 - Tumores cerebrales
 - Infartos del tallo cerebral
 - Poliomielitis bulbar
 - Mixedema
 - Alteraciones de la médula espinal y nervios periféricos:
 - Traumatismos de la médula cervical
 - Polineurorradiculitis
 - Neurotoxinas (tétanos, organofosforados)
 - Poliomielitis
 - Esclerosis múltiple
 - Esclerosis lateral amiotrófica: parálisis diafragmática
 - Mal funcionamiento de los ventiladores mecánicos:
 - Aporte bajo de un volumen corriente por cualquier causa
 - Mal funcionamiento de la válvula espiratoria (atascamiento)
-

La acidosis respiratoria e insuficiencia ventilatoria, independientemente de la causa que la haya provocado, es siempre una manifestación de hipoventilación alveolar, causada por un insuficiente trabajo mecánico de los músculos respiratorios que los incapacita para mover dentro y fuera de los pulmones la cantidad de aire necesario para excretar el CO₂ producido por el metabolismo celular.

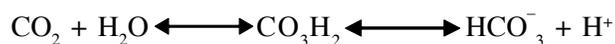
Patogenia. La pérdida del equilibrio normal entre el CO₂ producido por el metabolismo celular y el excretado a través del aire espirado por los pulmones, constituye el elemento fisiopatológico primario de la hipoventilación alveolar y, en consecuencia, de la acidosis respiratoria, de manera que la ventilación alveolar será la que determine el nivel de excreción de CO₂ por los pulmones y se expresará por la ecuación siguiente:

$$VA = Vt - Vd$$

Donde: VA: ventilación alveolar, Vt: volumen tidal o volumen corriente, y Vd: volumen *dead* o volumen de espacio muerto.

Cuando estos valores se multiplican por la frecuencia respiratoria (FR), se obtendrá la VA minuto, el volumen minuto y el volumen de espacio muerto minuto, que son más confiables para determinar una hipoventilación alveolar, que la medición en respiraciones aisladas.

Si la VA disminuye de forma aguda (en un período de menos de 8 horas), la PaCO₂ aumentará súbitamente, desviando hacia la derecha la ecuación siguiente:



Ello elevará los niveles de H⁺ y de HCO₃⁻; este último a causa, además, de la utilización de los mecanismos tampones no bicarbonatados, de manera que caerá el pH, se elevará la PaCO₂ y, en menor grado, los niveles de HCO₃⁻. Cuando la VA disminuye de forma lenta y progresiva (en un período de más de 3 días), el mecanismo de compensación renal entra a funcionar, y ocurrirá un aumento adicional en la producción renal de HCO₃⁻, como resultado de la excreción renal de ácido (principalmente en forma de amoníaco), lo cual eleva aún más el nivel de HCO₃⁻ plasmático. Este es un mecanismo bastante eficaz de protección contra la acidemia, razón por la cual, en la hipoventilación crónica, el pH nunca está tan bajo como en la aguda, además la tendencia es que exista una retención renal de HCO₃⁻, que se manifiesta por un aumento de este en el plasma.

Los pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva tienen una mezcla de broncospasmo, en-

fisema pulmonar y bronquitis crónica de larga evolución y, por tal motivo, tendrán disminuidas sus capacidades de respuesta para la eliminación de CO₂ en condiciones anormales. Por eso, cuando tienen neumopatías sencillas o un aumento en la producción de CO₂ por estados hipercatabólicos, desarrollan fácilmente una acidosis respiratoria, o mejor dicho una descompensación aguda de la acidosis respiratoria crónica preexistente.

Numerosas causas pueden provocar una debilidad de los músculos de la respiración y esto lleva a la hipoventilación alveolar. Para comprender mejor esta situación es necesario recordar la inervación de los músculos respiratorios (Tabla 4.14).

Tabla 4.14. Inervación de los músculos respiratorios

Músculos	Inervación
Músculos inspiratorios:	
Diafragma	C ₃ , C ₄ , C ₅
Esternocleidomastoideo y escaleno	XI par, C ₁ , C ₂
Intercostales externos	D ₁ a D ₁₂
Músculos espiratorios:	
Intercostales internos	D ₁ a D ₁₂
Abdominales	D ₇ a L ₁

Las lesiones de corteza motora o vías piramidales descendentes, ocasionan debilidad de los músculos voluntarios de la respiración sin alterar la regulación involuntaria.

Las lesiones de la sustancia reticular del bulbo alteran el control automático de la respiración al nivel central y provocan hipoventilación sin alteración de los esfuerzos voluntarios.

Por su parte, las lesiones medulares altas (C₁, C₂) trastornan tanto el mecanismo automático como voluntario de la respiración y provocan grave hipercapnia.

La debilidad de los músculos por trastornos nutricionales, asociada o no con polineuropatía del paciente crítico, como consecuencia de sepsis grave y uso de relajantes musculares y esteroides, pueden constituir un factor causal de hipoventilación alveolar, más frecuente de lo que se piensa en el paciente crítico.

Los trastornos de la placa motora terminal (miastenia gravis) y las enfermedades musculares primarias (distrofias y miopatías) también dificultan el trabajo muscular respiratorio y pueden provocar hipoventilación.

El paciente ventilado mecánicamente puede desarrollar una hipoventilación cuando el volumen minuto (VM) está disminuido y no es capaz de excretar todo el CO₂ producido por el metabolismo celular; el Vt es

demasiado bajo; hay asincronía entre los esfuerzos inspiratorios del paciente y el ventilador; la programación general del ventilador no se adapta a los cambios de compliance y existen resistencias anormales a la respiración por mal funcionamiento de la válvula espiratoria, exceso de agua de evaporación en los mangueras u obstrucciones totales o parciales del tubo endotraqueal por cúmulo de secreciones.

Como hemos ya analizado, la PaCO_2 es el mayor determinante de la excreción de CO_2 y, por tanto, de la existencia de normoventilación, hiperventilación e hipoventilación; ello es resultado de la interacción del VM, la perfusión alveolar, el contenido total de CO_2 en sangre venosa mezclada (CtCO_2) y la resistencia al flujo espiratorio.

Ante la presencia de una acidosis respiratoria, sea aguda o crónica, el análisis de los factores fisiopatológicos que intervienen en ella, facilita su comprensión detallada y posibilita un mejor abordaje terapéutico, razón por la cual es necesario no solo analizar la clínica y los estudios de gases en sangre, sino que también ayudarían los estudios espirométricos simples (VM, FR, Vt) y los estudios de gases espirados, aunque en la práctica muchas veces se prescindir de ellos.

El VM puede dividirse en dos partes, una que interviene en el intercambio gaseoso (ventilación alveolar) y otra que no interviene (volumen de espacio muerto) (2,2 mL/kg), la cual, a su vez, puede dividirse en anatómica y fisiológica. Si la perfusión alveolar es constante, en la medida que aumenta el volumen de gas que entra al alvéolo en la inspiración, más alta será la VA y viceversa. Por otra parte es bien conocido que el aumento del volumen minuto en el paciente que respira espontáneamente está directamente relacionado con el catabolismo y con el gasto cardiaco; en estas situaciones, como regla, el Vd anatómico cambia muy poco o nada por:

- El Vd anatómico disminuye o no cambia con el aumento del VM.
- Al aumentar el VM, la perfusión pulmonar aumenta de forma proporcional.

De manera que, por regla general, al ocurrir un aumento de volumen minuto debe producirse un descenso de la PaCO_2 ; cuando esto no sucede y hay una disparidad entre el VM y la PaCO_2 deben buscarse, entre otras, las explicaciones siguientes:

- Un incremento del Vd.
- Un aumento en la producción de CO_2 .
- Una baja reserva cardiopulmonar.

La ventilación del espacio muerto es fisiológicamente inefectiva, pero requiere un gasto energético para moverse dentro y fuera de los pulmones y, a pesar de que no tiene un efecto directo sobre las tensiones de gas alveolar, ella puede, de forma indirecta, tener consecuencias importantes sobre estas. El espacio muerto fisiológico puede ser dividido en:

- Espacio muerto alveolar: está representado por el volumen de aire que debe existir normalmente en alvéolos que se encuentran colapsados por cualquier causa y, sin embargo, mantienen una buena perfusión.
- Desigualdad Va/Q (ventilación alveolar/perfusión): es el resultado de una sobreventilación alveolar o de una hipoperfusión de zonas alveolares normoventiladas.

Mientras más alto sea el Vt y menor la FR, más alta será la VA, para un mismo VM; por el contrario, para el mismo VM, mientras más bajo sea el Vt y más alta la FR, más baja será la VA.

Cuadro clínico. El cuadro clínico de la hipercapnia aguda no es específico, ya que muchas veces está asociado con hipoxemia y las manifestaciones clínicas se confunden; no obstante, en el paciente crítico sometido a ventilación mecánica, la aparición súbita de la tríada: taquicardia, hipertensión sistólica y diaforesis intensa, constituye un índice de alta sospecha de hipercapnia aguda por obstrucción de la vía aérea. La hipercapnia aguda se tolera menos que la crónica, debido a la menor compensación de la primera.

Los signos y síntomas de la hipercapnia van a depender de:

- La magnitud de la hipercapnia.
- La rapidez con que se instaura.
- La magnitud de la acidemia.
- El grado de hipoxemia acompañante.

Se manifestarán en los órganos y sistemas siguientes:

- Sistema nervioso central: el aumento de la CO_2 ocasiona vasodilatación cerebral y se asocia con un variado y mezclado complejo de signos y síntomas que incluyen ansiedad, desorientación, confusión, incoherencia, agresividad, psicosis transitoria con ilusiones, alucinaciones, episodios de euforia, delirio y, a veces, un comportamiento maniaco. En la medida que el CO_2 aumenta puede aparecer somnolencia, estupor y coma; este último se ve cuando la PaCO_2 asciende por encima de 70 mmHg de forma aguda o por encima de 90 mmHg de forma crónica; además,

pueden presentarse convulsiones, signos de hipertensión endocraneal (seudotumor cerebral), cefalea, hiperreflectividad osteotendinosa y papiledema. Las pupilas tienden a ser mióticas e isocóricas.

- Sistema neuromuscular: pueden verse trastornos motores con temblores en los movimientos, tics, contracciones mioclónicas, asterixis, etc.
- Desigual VA/Q: es el resultado de aire que debe normalmente existir en alvéolos colapsados por cualquier causa y, sin embargo, mantienen una buena perfusión, de una sobreventilación alveolar o de una hipoperfusión de zonas alveolares normoventiladas.

Mecanismos de compensación. La hipercapnia aguda solo recibe compensación de los sistemas amortiguadores; dicha compensación se manifiesta por un discreto aumento del HCO_3^- , el cual puede ser predicho usando la fórmula:

$$\text{HCO}_3^- = 1 \pm 0,75 \times \frac{\text{PaCO}_2 \text{ medido} - 40}{10}$$

A este valor se le suma al valor normal del HCO_3^- y se encontrará el valor máximo de subida del HCO_3^- que puede ser considerado como compensación de la hipercapnia aguda y que groseramente puede considerarse en 30 mmol/L.

En las hipercapnias crónicas, además del sistema amortiguador, dicho mecanismo participa en la compensación del mecanismo renal que comienza a actuar a partir del segundo o tercer días, haciendo más eficaz la compensación y produciendo un mayor aumento del HCO_3^- , que puede ser calculado por la fórmula:

$$\text{HCO}_3^- = 4 \times \frac{\text{PaCO}_2 \text{ medido} - 40}{10} \pm 4$$

Al igual que en la hipercapnia aguda, este valor calculado se le suma al valor normal del HCO_3^- y si el HCO_3^- medido está por encima del valor calculado, esto indicará que hay otra causa del aumento del HCO_3^- que no es solo la compensación. El valor máximo de aumento del HCO_3^- como compensación de una acidosis respiratoria crónica es de alrededor de 45 mmol/L.

La hipercapnia aguda provoca vasodilatación periférica y estimula el sistema nervioso simpático; se manifiesta por taquicardia, hipertensión arterial, aumento del gasto cardíaco (si existe una buena reserva cardiorrespiratoria), con vasodilatación, piel caliente y enrojecida, pulso saltón y diaforesis; todo ello originado por la liberación de adrenalina provocada por la hipercapnia, la acidemia y la hipoxemia, en caso de existir esta

última. Si la acidemia es importante puede existir una vasoconstricción periférica en lugar de vasodilatación, lo que obligará a manejar con mucho cuidado los líquidos intravenosos, por el peligro de fallo ventricular izquierdo.

Diagnóstico. El diagnóstico de la acidosis respiratoria podemos realizarlo siguiendo los pasos siguientes:

- Primero: presencia de factores causales (ver etiología).
- Segundo: aparición súbita de taquicardia, hipertensión y diaforesis, o trastornos progresivos de la conciencia y el comportamiento.
- Tercero: observar en el ionograma, Cl^- disminuido con Na^+ normal o elevado, K^+ normal o elevado y HCO_3^- elevado.
- Cuarto: en la gasometría confirmamos el diagnóstico por pH bajo, PaCO_2 alto, HCO_3^- , SB y EB elevados con o sin hipoxemia.
- Quinto: siempre debemos evaluar la magnitud de los mecanismos compensatorios, utilizando las fórmulas expresadas anteriormente, en dependencia de que sospechemos un trastorno agudo o crónico.
- Sexto: evaluar la relación VM y PaCO_2 , la TA, la FC y la FR para determinar posible aumento del Vd y estado de la reserva cardiopulmonar y de la producción de CO_2 .

Una vez realizado el diagnóstico de confirmación, debemos tratar de encontrar, mediante el análisis integral del paciente, la causa de la acidosis respiratoria, y precisar si esta es crónica o no, para lo cual nos auxiliaremos del análisis clínico o de nomogramas existentes.

La diferenciación de si la dificultad en la excreción de CO_2 es ocasionada por alteraciones en los sistemas de regulación respiratoria o independientemente de estas, nos ayudará a precisar los parámetros ventilatorios del tratamiento y la posible duración (más corta o más prolongada) de la asistencia ventilatoria.

Tratamiento. Debemos tener presente si la acidosis respiratoria es aguda o crónica, pues el tratamiento es más enérgico en la primera y puede ser más conservador en la segunda; por otra parte, en los últimos años se ha avanzado mucho en la aplicación de la ventilación no invasiva y se ha incorporado el término hipercapnia permisiva, elementos que aparecen en el capítulo 36, donde se hace referencia a los modos de ventilación y que son de utilidad en el tratamiento de este trastorno. Los principios terapéuticos que seguimos en esta entidad son:

- En casos de hipercapnia aguda garantizar siempre una adecuada oxigenación, utilizando oxígeno por

- catéter nasal si la PaCO₂ está entre 60 y 80 mmHg, y ventilación mecánica invasiva o no invasiva si la PaO₂ está por debajo de 60 mmHg.
- En los casos crónicos, ni la PaO₂ ni la PaCO₂ tienen una importancia general absoluta y puede ser que una PaCO₂ alta y una PaO₂ baja sean bien toleradas y no requieran ni asistencia ventilatoria, ni suplemento de oxígeno; de manera que es necesario evaluar la tolerancia individual de cada paciente a sus alteraciones crónicas en los gases sanguíneos, mediante el análisis clínico y la interrelación entre el VM y la PaCO₂. En estos casos no recomendamos aplicar técnicas de ventilación invasiva, según los criterios convencionales, y reservar esta técnica solo para cuando existan algunas de las situaciones siguientes:
 - El pH esté por debajo de 7,1.
 - Haya un estado de estupor profundo o coma.
 - Existan alteraciones evidentes del control de la respiración.
 - Corregir siempre que sea posible la causa del trastorno, lo cual por lo general es factible en las hipercapnias agudas, pero resulta difícil en las crónicas. El uso de broncodilatadores, fisioterapia respiratoria, drenajes posturales, esteroides, antibióticos, etc., con un criterio juicioso en dependencia de la causa del trastorno y la situación clínica, constituye un eslabón fundamental de la terapéutica.
 - En casos de acidosis respiratoria, causada por trastornos de la excreción de CO₂, sin compromiso importante de los mecanismos de regulación respiratoria (obstrucción de las vías aéreas, neumotórax, derrames pleurales), debe resolverse de forma inmediata la causa y sus consecuencias, mediante la desobstrucción de la vía aérea (aspiración traqueobronquial, broncoscopia aspirativa, corrección de la posición y estanqueidad del TET) y del drenaje de aire o líquido del espacio pleural (pleurotomía mínima aspiratoria). A veces con solo estas medidas se resuelve el problema, sin necesidad de asistencia ventilatoria, invasiva o no invasiva, la cual se reserva para las situaciones mencionadas.
 - Cuando la causa del trastorno es un déficit en la excreción del CO₂, debe programarse en el ventilador volumétrico o manométrico, un aporte inicial del Vt de 10 a 12 mL/kg y una FR de 20/min, y evaluar cada 30 min la gasometría, hasta obtener la PaCO₂ que se desee. Debe también evaluarse si es o no recomendable buscar una hipercapnia permisiva. Si por el contrario, la causa de la retención de CO₂ es secundaria a trastornos de la regulación respiratoria, el Vt debe ser programado de 6 a 8 mL/Kg hasta lograr el resultado deseado.
 - Debe tenerse en cuenta que los pacientes con acidosis respiratoria crónica toleran mucho mejor la hipercapnia que los que tienen la forma aguda, y cuando se acoplan a los ventiladores muchas veces se hace difícil su desconexión o destete.
 - Los pacientes con trastornos primarios del sistema de regulación o con acidosis respiratoria crónica, por lo general necesitan asistencia ventilatoria más prolongada.
 - La hipercapnia nunca debe reducirse de forma brusca, pues esto puede provocarnos una alcalosis metabólica grave; deben emplearse de 12 a 24 horas en la corrección ventilatoria de la hipercapnia para que, junto con la corrección de la acidosis, disminuyan las cifras elevadas de HCO₃⁻.
 - En pacientes con acidosis respiratoria crónica y, en menor grado aguda, en quienes coexista hipovolemia e hipopotasemia, estas deben ser rápida y concomitantemente corregidas, para evitar el aumento de reabsorción de HCO₃⁻ por los tubulillos renales, lo cual tiende a mantener la alcalosis metabólica una vez corregida la hipercapnia.
 - En pacientes con insuficiencia cardíaca y acidosis respiratoria, la acetazolamida será el diurético de elección, ya que disminuye la reabsorción tubular de HCO₃⁻ e impide el desarrollo de la alcalosis metabólica que se produciría si se usan otros diuréticos (furosemida, torasemida, etc.), sobre todo si están asociados con el uso de esteroides y aspiración gástrica.
 - Los pacientes con hipercapnia persistente y creciente tienden a retener Na⁺ y H₂O de manera tal que pueden agravar un edema preexistente, factor que debe tenerse presente, sobre todo en pacientes con hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca, en los cuales estará indicado el uso de ionotrópicos y de acetazolamida.
 - Nunca deben administrarse alcalinos en las acidosis respiratorias, sea esta crónica o aguda, a menos que el pH esté por debajo de 7,00, en cuyo caso se justifica usar pequeñas cantidades para elevar el pH por encima de 7,00. Los alcalinos, al aumentar el HCO₃⁻ y el pH, empeoran la hipercapnia y la hipoxemia por hiperventilación.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Es el trastorno ácido-básico más frecuentemente visto en las unidades de terapia intensiva, cuando se

ventila con ventiladores presiométricos, de causa casi siempre iatrogénica; se considera un trastorno banal, aunque en determinadas situaciones puede acarrear o agravar alteraciones importantes en diferentes órganos y sistemas.

Se caracteriza por un incremento de la ventilación alveolar (hiperventilación) que disminuye la PaCO_2 , aumenta el pH y disminuye secundariamente el HCO_3^- plasmático.

Etiología. La hipocapnia rara vez es manifestación de un trastorno primario de la excreción del CO_2 y, por lo general, se presenta por una programación exagerada de la ventilación durante la ventilación mecánica o por alteraciones de los mecanismos del control respiratorio con o sin lesión orgánica (Cuadro 4.26).

Patogenia. Un aumento en el VM lleva a una rápida disminución en la PCO_2 alveolar, que se traducirá inmediatamente en una caída de la PaCO_2 y en un aumento del pH arterial, todo lo cual es atribuido a una rápida disminución del almacenamiento central de CO_2 (CO_2 intravascular).

La hiperventilación alveolar aguda aparece por estimulación de los centros respiratorios del SNC, debido a:

- Hipoxemia.
- Acidosis metabólica.
- Acciones directas sobre el SNC.

Es muy raro tener una alcalosis respiratoria provocada por acción directa sobre el SNC, coexistiendo con hipoxemia importante en ausencia de una afección pulmonar primaria o secundaria.

Resulta también bastante infrecuente ver una sobrecompensación de una acidosis metabólica, de manera que la regla ante esta situación es tener un pH menor que 7,40.

En una alcalosis respiratoria con hipoxemia moderada o severa, es muy probable que la hipocapnia sea provocada por la hipoxemia, lo cual estimula los quimiorreceptores periféricos y estos, a su vez, activan los centros respiratorios del SNC para aumentar el VM y mejorar la PO_2 alveolar. Por tanto, ante una alcalosis respiratoria con hipoxemia tratadas con oxígeno, se logrará una disminución de la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y, por tal motivo, el efecto neto será la disminución del VM y del trabajo miocárdico, más que la mejoría en la PaO_2 , con lo cual se apreciará una mejoría en la hipocapnia.

Cuadro 4.26. Clasificación y causas de la alcalosis respiratoria

- Alcalosis respiratoria sin lesión orgánica:
 - Ansiedad
 - Histeria
 - Dolor
 - Embarazo (progesterona)
 - Ventilación artificial mecánica
 - Hiperventilación voluntaria
 - Ambientes con baja FIO_2
 - Exposición al calor
 - Ingestión o administración exagerada de fármacos: salicilatos, catecolaminas, progesterona, xantinas
 - Alcalosis respiratoria con lesión orgánica:
 - Traumatismos craneoencefálicos
 - Edema cerebral
 - Infecciones del SNC
 - Accidentes vasculares encefálicos
 - Tromboembolismo pulmonar crónico, graso, amniótico o aéreo
 - Edema pulmonar hemodinámico o lesional
 - Insuficiencia hepática
 - Septicemia y sepsis grave de cualquier localización
 - Hiponatremias
 - Hipoxemia de cualquier origen
 - Hipotensión o *shock*
 - Encefalopatía metabólica
 - Enfermedades pulmonares intersticiales
 - Recuperación de una acidosis metabólica
 - Anemia intensa
-

Es habitual clasificar la alcalosis respiratoria en tres categorías, que pueden definir claramente un patrón de gases sanguíneos; estas son:

- Alcalosis respiratoria aguda con hipoxemia:
 - Patrón de gases sanguíneos:
 - pH mayor que 7,45.
 - PaCO_2 menor que 35 mmHg.
 - PaO_2 entre 40 y 70 mmHg.
 - HCO_3^- : rango normal.
 - EB: rango normal.
 - Patrón ventilatorio:
 - Vt: hiperpnea (respiraciones profundas).
 - FR: taquipnea (rápida).
 - VM: mayor que el normal.

- Respuesta a la oxigenoterapia:
 - Disminución del trabajo respiratorio en la respuesta a la oxigenoterapia, con caída del VM, FR y Vt.
 - Disminución del trabajo miocárdico en respuesta a la oxigenoterapia con disminución de la FC y de la TA, si existe buena reserva cardiopulmonar.
 - Mejoría discreta en la PaO₂ en respuesta a la oxigenoterapia.
- Alcalosis respiratoria crónica (compensada) con hipoxemia:
 - Patrón de gases sanguíneos:
 - pH: entre 7,40 y 7,50.
 - PaCO₂ menor que 36 mmHg.
 - PaO₂ menor que 70 mmHg.
 - HCO₃⁻ menor que 21 mmol/L.
 - EB menor que 3 mmol/L.
 - Patrón ventilatorio:
 - Vt: hipopnea (respiración superficial).
 - FR: taquipnea (rápida).
 - VM: normal o alto.
 - Respuesta a la oxigenoterapia:
 - Puede mejorar el trabajo respiratorio.
 - Puede mejorar el trabajo miocárdico.
 - Ocurrirán pocos cambios en la PaO₂.
- Alcalosis respiratoria aguda sin hipoxemia:
 - Patrón de gases sanguíneos:
 - pH mayor que 7,44.
 - PaCO₂ menor que 36 mmHg.
 - PaO₂: normal.
 - HCO₃⁻: rango normal.
 - EB: rango normal.
 - Patrón ventilatorio:
 - Vt: eupnea o hiperpnea.
 - FR: taquipnea.
 - VM: elevado.
 - Respuesta a la oxigenoterapia:
 - No cambios significativos en el trabajo respiratorio.
 - No cambios significativos en el trabajo miocárdico.
 - Mejoría significativa en la PaCO₂.
- Alcalosis respiratoria crónica sin hipoxemia:
 - Patrón de gases sanguíneos:
 - pH entre 7,40 y 7,50.
 - PaCO₂ menor que 36 mmHg.
 - PaO₂: normal.
 - HCO₃⁻: menor que 21 mmol/L.
 - EB: menor que 3 mmol/L.

- Patrón ventilatorio:
 - Vt: eupnea o ligera hiperpnea.
 - FR: taquipnea ligera.
 - VM: discretamente elevado.
- Respuesta a la oxigenoterapia:
 - No modifican apreciablemente ni al trabajo respiratorio ni al miocardio.

Es muy importante conocer los efectos de la hipocapnia aguda (alcalosis respiratoria) sobre diferentes órganos y sistemas, ya que su importancia se potencializa cuando existen, junto con el trastorno ácido-básico, alteraciones de estos parámetros no atribuidos a él. Los principales efectos de la alcalosis respiratoria aguda son:

- Disminución del gasto cardiaco.
- Aumento de la diferencia alvéolo-alveolar de oxígeno (DA-aO₂).
- Cambio de la curva de disociación de la Hb a la izquierda.
- Broncoconstricción con aumento del desbalance V/Q.
- Hipotensión.
- Hipocaliemia.
- Disminución del flujo sanguíneo cerebral.
- Disminución de la presión intracraneal (PIC).
- Hipoxia poshiperventilatoria.
- Reprogramación de quimiorreceptores centrales.

Mecanismos de compensación. Al igual que en la acidosis respiratoria, estos se presentan en dos fases: cuando ocurre la caída inicial de la PaCO₂, entran a compensarlo el sistema de los amortiguadores, los cuales proporcionan H⁺ para el consumo del HCO₃⁻ disminuyendo así las concentraciones de este y tratando de elevar el pH. La disminución del HCO₃⁻ que se produce por estos mecanismos compensadores de amortiguación puede calcularse mediante la fórmula:

$$\text{HCO}_3^- = 2 \times \frac{40 - \text{PaCO}_2 \text{ medido}}{10}$$

El límite aceptado para este valor que se le resta al valor mínimo normal del HCO₃⁻, como compensación de la alcalosis respiratoria, es de 18 mmol/L.

Cuando la hipocapnia es crónica y ya los riñones empiezan a participar en el ajuste del pH alcalino, incrementando la excreción renal de HCO₃⁻ y reduciendo

la excreción de amonio y ácidos titulables, debemos utilizar otra fórmula para calcular el límite de compensación:

$$\text{HCO}_3^- = 5 \times \frac{40 - \text{PaCO}_2 \text{ medido}}{10}$$

Este valor también se le resta al valor mínimo normal del HCO_3^- , y se considera 15 mmol/L como el límite máximo de compensación para una alcalosis respiratoria crónica.

Cuadro clínico y diagnóstico. Los signos y síntomas clínicos dependen de la enfermedad de base y son poco específicos del trastorno; no obstante, pueden verse:

Manifestaciones neuromusculares. La PaCO_2 baja provoca vasoconstricción cerebral con disminución del riego sanguíneo cerebral, lo cual puede ser responsable de confusión hipodinámica, lipotimias e incluso convulsiones, además, puede haber parestesias peribucales y de las extremidades inferiores, calambres musculares y espasmos carpopodálicos. Cuando la hipocapnia es severa (menor que 15 mm de Hg) puede provocar hipoxia cerebral con el consiguiente edema cerebral y posible aumento del ácido láctico.

Manifestaciones cardiovasculares. Se caracterizan por taquicardias, sin cambios tensionales, de no estar la frecuencia cardíaca parcialmente bloqueada por medicamentos (β -bloqueadores, digitálicos, etc.) o enfermedad del nodo sinusal, en cuyo caso puede aparecer hipotensión arterial. También puede observarse opresión torácica y depresión del segmento ST en ausencia de coronariopatía; las arritmias ventriculares que puede provocar son resistentes a los antiarrítmicos, pero mejoran al corregir la hipocapnia.

Manifestaciones gastrointestinales. La hipoxemia cerebral de la alcalosis respiratoria grave puede provocar náuseas y vómitos.

El diagnóstico de confirmación debe efectuarse siguiendo los pasos siguientes:

- Primero: existencia de factores causales (ver etiología).
- Segundo: ver en el ionograma HCO_3^- disminuido con Na^+ y K^+ normal o disminuido, y Cl^- normal o alto.
- Tercero: en la gasometría observaremos pH normal alcalino, con PaCO_2 bajo, HCO_3^- , SB y EB elevados y PaO_2 normal o baja.
- Cuarto: deben realizarse los cálculos de compensación límite para el HCO_3^- y si están por debajo de lo previsto pensar en la existencia de un trastorno mixto.

- Quinto: clasificarla en aguda o crónica, con o sin hipoxemia, y evaluar clínicamente si puede obtenerse una reducción del trabajo respiratorio y miocárdico mediante la oxigenoterapia.

Tratamiento. Por lo general, el grado de alcalemia producido por esta entidad no es peligroso, pero cuando el pH está por encima de 7,60 o la PaCO_2 está por debajo de 20 mm de Hg o, independientemente de ello, existen manifestaciones clínicas graves (arritmias cardíacas, convulsiones, etc.) atribuidas a este trastorno, estamos obligados a realizar el tratamiento específico según veremos en los principios terapéuticos que utilizaremos en esta entidad, que son los siguientes:

- Corregir la causa que produjo la alcalosis respiratoria.
- Si existe hipoxemia, debe intentarse corregirla de inmediato, y evaluar sus efectos sobre el trabajo respiratorio y miocárdico.
- Si con estas medidas no se soluciona el problema y persisten las mediciones de terapéutica en un paciente consciente y sin síntomas clínicos graves, se le coloca un cartucho de *nylon* que cubra herméticamente la cabeza, se le suministra un aporte de oxígeno en su interior y se le abren algunos agujeros que impidan la sobredistensión excesiva del cartucho; con esto ocurrirá un aumento del Vd anatómico y disminuirá la VA, incrementándose así la PaCO_2 . Este método solo es aplicable por algunas horas y requiere el control gasométrico y la observación clínica cada 20 o 30 min, hasta obtener los resultados deseados.
- En el paciente que esté sometido a ventilación mecánica y presente este trastorno, la hipocapnia se corregirá con algunas de las siguientes medidas:
 - Disminución del V_t .
 - Disminución de la FR.
 - Aumento del espacio muerto mecánico del ventilador, colocando una manguera de 8 a 10 cm de largo y de 0,5 a 1 cm de radio entre la conexión de las mangueras del equipo y el TET.
 - Incremento discreto de la FICO_2 entre 0,05 y 0,1.
- En casos de hiperventilación neurógena central, estas medidas resultan inefectivas y es necesario sedar, relajar, intubar y ventilar con el V_t inicial, entre 3 y 6 mL/kg, y una FR entre 10 y 12 x1 que se irá ajustando sobre la base de los resultados gasométricos y los objetivos perseguidos.

OTRAS FORMAS INTEGRALES PARA EVALUAR LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS GASOMÉTRICOS. EJEMPLOS

Tradicionalmente, las gasometrías tienen tres usos esenciales o prácticos en la atención del paciente grave:

- Como elemento auxiliar para decidir la intubación y ventilación de un paciente con manifestaciones clínicas de trastornos en sus gases sanguíneos.
- Como guía o monitorización para el logro de los objetivos deseados durante la ventilación mecánica.
- Para detectar y tratar alteraciones metabólicas.

Sin embargo, estas funciones u objetivos tradicionales de las gasometrías pueden parecer demasiado simples o sencillos si tenemos en cuenta que si bien es cierto que muchos de los trastornos ácido-básicos que observamos en nuestras salas de terapia intensiva no son de gran magnitud, ni tienen una repercusión clínica importante y se autolimitan por sí mismos, hay ciertas circunstancias en las que los trastornos ácido-básicos son extremadamente peligrosos (por ejemplo, pH menor que 7,0 o mayor que 7,7), especialmente cuando estos se desarrollan de forma muy aguda o rápida. Tales anomalías pueden ser la causa directa de una disfunción severa de uno o más órganos vitales e influir directamente en el resultado final del paciente.

Las manifestaciones clínicas de estas situaciones extremas pueden incluir la aparición de edema cerebral, convulsiones, depresión de la contractilidad miocárdica, vasoconstricción pulmonar y vasodilatación sistémica, por solo nombrar algunas de las más importantes; sin embargo, aun alteraciones menos extremas pueden ser peligrosas para el paciente, ya que un paciente con una acidosis metabólica, de cualquier causa, responderá fisiológicamente con una hiperventilación, y el incremento del volumen minuto que normalmente se produce en estas situaciones provocará una sobrecarga a los músculos respiratorios, que puede ser la causa de fatiga muscular, insuficiencia respiratoria y redistribución del flujo sanguíneo de los órganos vitales hacia los músculos que intervienen en la respiración, con el consecuente aumento del riesgo de disfunción de órganos.

Por otro lado, hoy se conoce que las alteraciones ácido-básicas afectan la función inmune de las células del organismo y desprotegen al paciente de importantes mecanismos de defensa inmune, lo cual repercute negativamente en las respuestas del paciente hacia las

agresiones que lo aquejan, en su respuesta terapéutica y en sus resultados finales.

Por todo lo anterior es imprescindible añadir, con carácter prioritario, un cuarto objetivo en las realizaciones de las gasometrías: contribuir al diagnóstico causal del trastorno, analizar la influencia sobre el funcionamiento de órganos y sistemas y orientar sobre la terapéutica integral del paciente.

En este punto nos detendremos, y para ello nos basaremos fundamentalmente en la aplicabilidad de la Regla de los cinco, enunciada, en 1991, por Rutecki y Whittier (Cuadro 4.27).

Para aplicar correctamente estas reglas es importante tener acceso a la situación clínica del paciente; la determinación de los gases en sangre y el pH (pH, PO₂ y PCO₂); la determinación de los electrolitos en sangre (Na, Cl y K) y el cálculo, lógicamente, del HCO₃H⁻; el conocimiento del nivel de albúmina sérica; el cálculo del anión Gap y, a veces, para algunas situaciones especiales, se necesita la determinación de electrolitos en orina (Na y K).

Para analizar la aplicación de esta Regla de los cinco es necesario tener claridad en la definición de algunos conceptos, que no siempre están suficientemente claros y que incluso han creado muchas polémicas o diferencias que no se consideran importantes, pero que para aplicar esta regla necesitan estar bien definidos, para partir de ellos, a pesar de que puedan existir diferencias mínimas de criterios que no tengan mucha importancia conceptual, pero que sí dificultarían la aplicación e interpretación de la regla.

Por ello debemos considerar como valores normales en los parámetros que utilizaremos para aplicar la regla, los siguientes:

- pH = 7,40 - 7,44.
- PaCO₂ = 40 - 44 mmHg.
- Na = 140 - 144 mmol/L.
- K = 3,8 - 4,4 mmol/L.
- HCO₃H = 24 - 28 mmol/L.
- Cl = 99 - 104 mmol/L.
- Anión GAP = 3 - 10 (con electrodos específicos de iones).
- Albúmina = 4 g/dL.

CONCEPTOS GENERALES DE LA APLICACIÓN DE LA REGLA DE LOS CINCO

Regla número 1. Es muy simple y práctica; se basa solo en considerar alcalemia si el pH es mayor que 7,44,

Cuadro 4.27. La Regla de los cinco en los trastornos ácido-básicos

1. Determinar el *status* del pH (alcalemia, acidemia o normal)
2. Determinar si el proceso primario es respiratorio, metabólico o ambos
3. Calcular el anión GAP sérico
4. Chequear el grado de compensación
5. Determinar si hay una relación 1:1 entre los aniones en sangre (delta GAP)

y acidemia si el pH es menor que 7,40. Aquí se insiste en el término acidemia y alcalemia que es lo que define el valor del pH, no se debe decir alcalosis o acidosis, ya que con un pH alcalémico puede haber una acidosis, con un pH acidémico puede haber una alcalosis y con un pH normal puede haber acidosis, alcalosis o ambas; de manera que los términos acidosis y alcalosis deben reservarse para cuando ya esté hecho todo el juicio clinicogasométrico.

Regla número 2. Se basa en determinar de forma rápida si el proceso que provoca el trastorno ácido-básico es primariamente de origen respiratorio, metabólico o ambos, para ello la regla establece:

- Alcalemia: respiratoria, si la PaCO_2 es menor que 40 mmHg. Metabólica, si el HCO_3H es mayor que 25 mmol/L.
- Acidemia: respiratoria, si la PaCO_2 es mayor que 44 mmHg. Metabólica, si el HCO_3H es menor que 25 mmol/L.

Regla número 3. Calcule siempre el anión GAP, aunque el pH esté normal mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Anión GAP} = \text{Na} - (\text{HCO}_3\text{H} + \text{Cl})$$

El anión GAP que esté aumentado por encima de 10 puede indicar la existencia de una acidosis metabólica, si estuviera aumentado por encima de 20 siempre indicará la existencia de una acidosis metabólica, y si estuviera bajo, lo cual es raro, puede ser una alerta para buscar diagnósticos poco comunes en la UTI, lo cual aparece en el cuadro 4.28.

Por otro lado, a la hora de calcular el anión GAP debe tenerse en cuenta la influencia de la albúmina sérica en su determinación, y en relación con sus valores normales, es importante conocer que el uso actual de electrodos específicos para determinar los electrolitos séricos, al ser un método más confiable, da valores más

exactos y elimina el sobredimensionamiento en las determinaciones del Cl por el método antiguo del fotómetro de llama (Cuadro 4.29).

Regla número 4. Para chequear el grado de compensación del trastorno ácido-básico existente, la Regla de los cinco se hace más sencilla y práctica y no utiliza las fórmulas convencionales para determinar la compensación de los trastornos agudos y crónicos, sino que permite de una forma rápida y sencilla tener una idea de qué está ocurriendo, de manera que para cada trastorno ácido-básico específico usa los siguientes parámetros de compensación.

- Acidemia metabólica: la PaCO_2 disminuye 1,3 mm Hg por cada mmol/L de disminución del HCO_3H , a partir de su nivel normal inferior.
- Alcalemia metabólica: la PaCO_2 aumenta 0,6 mmHg por cada mmol/L de aumento del HCO_3H , a partir de su nivel normal superior.
- Acidemia respiratoria aguda: por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO_2 , el HCO_3H aumenta 1 mmol/L.
- Acidemia respiratoria crónica: por cada 10 mm de Hg de aumento de la PaCO_2 , el HCO_3H aumenta 4 mmol/L.
- Alcalemia respiratoria aguda: por cada disminución de 10 mmHg de la PaCO_2 , el HCO_3H disminuye 2 mmol/L.
- Alcalemia respiratoria crónica: por cada 10 mm de Hg de disminución de la PaCO_2 , el HCO_3H disminuye 5 mmol/L.

Regla número 5. Con esta regla se mide la relación entre el valor calculado del anión GAP y el nivel de HCO_3H ; esta relación debe ser 1:1, es decir que ante cada incremento de 1 en el valor del anión GAP, debe haber una disminución de 1 mmol/L en el nivel de HCO_3H ; si el HCO_3H fuera más alto que el valor que le corresponde para el aumento del anión GAP, habrá una alcalosis metabólica y si fuera más bajo habrá, con toda seguridad, una acidosis metabólica. Esta relación entre el aumento del anión GAP/ HCO_3H es conocida también con el nombre de delta GAP y es de mucha utilidad, como veremos más adelante, para el diagnóstico de trastornos mixtos del equilibrio ácido-base.

Electrolitos en orina. A veces es necesario usar concomitantemente con la gasometría el estudio de los electrolitos en orina (Na, K y Cl), ya que su determinación puede darnos algunas respuestas interesantes en el contexto general de la enfermedad del paciente, puede ayudarnos a esclarecer la causa de una acidemia con anión GAP anormal o normal y

Cuadro 4.28. Posibilidades diagnósticas del anión GAP bajo

- Mieloma múltiple
- Exceso de cationes (hipermagnesemia, *litium* o bromuro)

Cuadro 4.29. Causas de los valores normales cambiantes del anión GAP

- El uso de electrodos específicos de medición de iones, en lugar del fotómetro de llama, da valores más altos de la medición del cloro y se reduce el valor normal del anión GAP
- Los niveles de albúmina (aumentar 2,5 por cada gramo de albúmina de disminución)

precisar si es producida por pérdidas gastrointestinales de HCO_3H (diarrea) o por una acidosis tubular renal, así como clasificar a las alcalosis metabólicas en clorurorrespondedoras o clorurorresistentes, además precisar si es una alcalosis metabólica de comienzo reciente (menos de 48 horas) o de comienzo tardío (más de 48 horas).

Para ello es necesario aplicar la ley de la electro-neutralidad y, al igual que se hace en sangre, se calcula mediante la fórmula: $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{Cl}^-$; esta determinación recibe el nombre de GAP urinario, aunque otros la han llamado también delta GAP, lo cual crea confusión con lo expresado en la Regla cinco; los cationes no medidos en la orina, prácticamente se refieren solo al NH_4^+ , ya que en el H^+Cl^- proporcionan un pH extremadamente ácido (± 1), lo que no es tolerado por el epitelio de los tubulis colector ni vesical y, por tal motivo, estos elementos forman NH_4^+ o ClNH_3 .

Normalmente, la acidemia debe generar la producción por el riñón de, al menos, entre 10 y 20 mEq/L de NH_4^+ . En el caso de las alcalemias, el anión que predominantemente se pierde por la orina es el HCO_3^- , de manera que cuando se aplica la ley de la electroneutralidad, podemos encontrar la existencia de aniones no medibles, en este caso sería el HCO_3^- , o excepcionalmente algún otro anión anormal como el hipurato en 34 en casos de intoxicación por tolueno.

Cuando único hay una disociación en los valores de Na^+ y Cl^- en orina es cuando se han producido pérdidas agudas de ácido por el *tractus* gastrointestinal (vómitos o aspiración gástrica) y ello permite diagnosticar la agudeza de la alcalosis metabólica, ya que cuando esta es tardía los valores de Na^+ y Cl^- en orina serán muy parecidos, con independencia de que sean altos o bajos.

EJEMPLOS DE APLICACIÓN DE LA REGLA DE LOS CINCO

Caso número uno. Alcalosis metabólica. Una mujer de 30 años de edad, con una anorexia nerviosa, por lo cual está induciéndose frecuentemente el vómito con el ánimo de bajar de peso, ha logrado perder peso en los últimos meses, pero niega haber tomado otras medicaciones con ese fin. Pesa 81 libras, mide 5 pies con 6 pulgadas, se encuentra muy decaída, afebril, con TA en 90/60, FC de 100 por minuto y FR de 14 por minuto, está encamada y al levantarse sube la FC y baja la tensión arterial, su mucosa oral se halla seca, las venas del cuello están planas.

Es evidente que ha estado sometida a un ayuno voluntario prolongado y no hay otros datos positivos en el examen físico cardiovascular, respiratorio, neurológico y de su abdomen. El estudio gasométrico y de electrólitos da los siguientes resultados:

Gasometría	Electrólitos séricos	Electrólitos urinarios
Ph = 7,50	Na = 141 mmol/L	Nau = 48 mmol/L
PaCO ₂ = 45 mmHg	K = 3,1 mmol/L	Ku = 48 mmol/L
HCO ₃ ⁻ = 34 mmol/L	Cl = 98 mmol/L	Clu = 84 mmol/L
PaO ₂ = 92 mmHg	Urea = 35 mg/dL	Phu = 6,5
	Creatinina = 1 mg/dL	

Como se aplicaría la Regla de los cinco en este caso:

Regla número 1. No hay dudas de que se trata de una alcalemia, el pH en 7,50 es mayor que el 7,44 + 2.

Regla número 2. El proceso primario que ha llevado a esta alcalemia es metabólico, ya que tiene el HCO_3^- en 34 mmol/L y la PaCO₂ no ha disminuido en dirección de la alcalemia, sino que está por encima de 40 mm de Hg, lo cual indica que no hay contribución respiratoria al proceso primario.

Regla número 3. El anión GAP es normal ($\text{Na} - \text{Cl} + \text{HCO}_3\text{H} = 141 - 98 + 34 = 9$); luego se le hizo una determinación de albúmina sérica y dio 2,8 g/L, de manera que fue necesario aumentar 2,5 al valor medido del anión GAP y ello dio 11,5, lo cual se mantiene en el valor de 10 + 2, que aún se considera normal.

Regla número 4. Por cada 1 mmol/L de aumento en el HCO_3H , la PaCO₂ puede aumentar 0,6 mm de Hg, si el paciente es capaz de tolerar la hipoventilación; en este caso $0,6 \times 34 - 25 = 5,4$ y la PaCO₂ está exactamente 5 mm de Hg por encima de 40, lo cual quiere decir que hay una compensación respiratoria de su alcalemia metabólica.

Regla número 5. Cuando ya se ha diagnosticado una alcalemia metabólica como en este caso, no es necesario aplicar la regla 5.

En este caso, la determinación de electrolitos en la orina nos ayudará a determinar la causa de la alcalemia o alcalosis metabólica; el cloro urinario está alto (84 mmol/L), Na⁺ no está bajo (menor que 20 mmol/L), de manera que aquí hay una alcalosis metabólica con compensación respiratoria simple. Pero la lógica indica que tanto el Cl como el Na urinario deberían estar bajos, ya que la causa sospechada debe ser los vómitos inducidos y ello concuerda con la hipotensión postural, la taquicardia ortostática y la azotemia prerrenal, entonces ¿cuál será el proceso responsable de esta alcalemia metabólica?

Hay tres causas aisladas o conjuntas que pueden explicar una contracción de volumen, como evidentemente tiene esta paciente, con altos electrolitos en orina, una enfermedad renal subyacente, una enfermedad de Addison o el uso de diuréticos. El diagnóstico diferencial de una alcalemia metabólica con cloro urinario bajo incluye: vómitos o aspiración nasogástrica, diarreas ricas en cloro, fibrosis quística o recuperación después de una hipercapnia; sin embargo, a pesar del antecedente de inducción del vómito, en esta paciente los datos gasométricos y, sobre todo, los electrolitos en orina no apoyan que esta sea la causa de la alcalemia metabólica.

La alcalemia metabólica con cloro urinario alto, como la que tiene esta paciente, incluye en su diagnóstico diferencial: estados de exceso de mineralocorticoides, real o aparente (síndrome de Conn, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo) o anomalías tubulares (síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman o síndrome de Liddle) y uso de diuréticos teniendo en cuenta su vida media y en qué momento fue tomado; en este caso, la determinación de diuréticos en orina fue positiva (furosemida, tiazidas y espironolactona), aspecto que la paciente había negado como medida para su anormal interés de bajar de peso; se le administró solución salina, se corrigió su contracción de volumen y a las 24 horas, cuando el efecto diurético había desaparecido, la alcalemia metabólica, la hipotensión, la taquicardia y la azotemia prerrenal retornaron a la normalidad.

Si los resultados de los electrolitos en orina hubieran sido con cloro bajo, los vómitos hubieran resultado la causa principal de su alcalemia metabólica y hubiéramos encontrado un GAP urinario, una alta cifra de aniones no medibles y no de cationes no medibles, como en este caso, y el pH urinario hubiera estado con seguridad por encima de 7,3 y no en 6,5, a causa de la excesiva pérdida de bicarbonato en la orina; quizás, en el

orden práctico, cualquiera hubiera pasado solución salina 0,9 % para corregir la contracción de volumen y el problema se hubiera solucionado igual en 24 a 48 horas, pero no se hubiera conocido la causa exacta del trastorno ácido-básico y no se hubieran podido recomendar medidas exactas para evitar la recurrencia de este.

Caso número dos. Acidemia metabólica. Un paciente de 46 años, con antecedentes de haber sido operado, con una resección intestinal y anastomosis yeyunoileal por una enfermedad de Crohn hace cinco años, desde hace cuatro o cinco días está irritable y con trastornos en su conducta habitual, ha tenido además vómitos y diarreas en los últimos días, pero no de forma exagerada, tiene una TA de 100/60, FC de 112/min, FR de 24/min; está muy asténico y apenas puede sentarse en la cama, tiene una temperatura axilar de 37,8o C, se encuentra letárgico, disártrico, con nistagmus horizontal en ambas direcciones; los exámenes de laboratorio dan los siguientes resultados:

Gasometría	Electrolitos séricos
pH = 7,34	Na = 143 mmol/L
PaCO ₂ = 31 mmHg	K = 3,8 mmol/L
HCO ₃ H = 16 mmol/L	Cl = 102 mmol/L
PaO ₂ = 97 mmHg	Urea = 18 mg/d
	Creatinina = 1,2 mg/dL
	Glicemia = 72 mg/dL = 4 mmol/L
	Albúmina = 2,6 g/L

Cómo aplicamos la Regla de los cinco:

Regla número 1. Hay una acidemia, ya que el pH está en menos de 7,40.

Regla número 2. El HCO₃H está disminuido y la PaCO₂ no se encuentra elevada, por tanto la acidemia es metabólica.

Regla número 3. El anión GAP está elevado (Na - Cl + HCO₃H = 143 - 102 + 16 = 25) y como la albúmina está en 2,6, debe aumentarse a ese valor (2,5), ya que por cada gramo de albúmina por debajo de 4 g/L debe aumentarse 2,5 al anión GAP, de manera que el anión GAP sube a 28.

Regla número 4. En la compensación de la acidemia metabólica primaria, se debe obtener una declinación de la PaCO₂ de 1,3 mmHg por cada mmol/L de disminución del HCO₃H por debajo de su valor normal (1,3 x 25 - 16 = 11 mm Hg); la PaCO₂ ha disminuido 9 mmHg de su valor normal inferior (40 mmHg), lo cual lo hace caer en rango apropiado ± 2.

Regla número 5. El aumento del anión GAP en este caso es de 28 - 10 = 18, pero la disminución del HCO₃H es de 25 - 16 = 9, de manera que no se cumple la regla

de que por cada 1 que aumente el anión GAP, debe producirse la disminución de 1 mmol/L de HCO_3H , es decir una relación 1:1, lo cual implica, en este caso, que hay una alcalosis metabólica concomitante con el cuadro de acidemia metabólica.

Para poder completar el análisis de este caso se determinaron los electrolitos en orina con los siguientes resultados:

- Na = 18 mmol/L.
- K = 30 mmol/L.
- Cl = 7 mmol/L.
- Phu = 5.

A pesar de que no hay evidencias claras de la presencia de causas de acidemia metabólica con anión GAP elevado, se midió y calculó la osmolaridad de este paciente [$2(\text{Na}) + \text{glicemia} + \text{urea}/2,8 = 2(143) + 4 + 6,42 = 296,42$] y la medición fue de 301, de manera que el GAP osmolar fue de 4,58, lo que descarta la presencia de ácidos orgánicos anormales (derivados de alcoholes); también se midió de lactato, cetoácidos, acetona y salicilatos, que resultaron ser normales.

Al no encontrar la causa básica de la acidemia metabólica se profundizó en el interrogatorio y se pudo conocer que los síntomas comenzaron después que terminó una dieta rica en carbohidratos, y debe recordarse que tenía un síndrome de intestino corto, por la resección quirúrgica a que fue sometido por su enfermedad de Crohn.

En estas condiciones, los carbohidratos que no son absorbidos por la mucosa del intestino delgado, pasan al colon en altas concentraciones y como la glucosa es metabolizada por las bacterias colónicas, ello produce dos isómeros del lactato (L-lactato y D-lactato). Los seres humanos poseen solamente la enzima L-lactato deshidrogenasa para metabolizar el L-lactato producto del metabolismo, pero no pueden metabolizar el D-lactato, que se va acumulando, no se detecta en las determinaciones específicas de L-lactato y provoca una acidemia metabólica con anión GAP elevado por el D-lactato y manifestaciones variadas de encefalopatía atribuidas al propio D-lactato u a otras toxinas; el tratamiento puede instaurarse con medidas de apoyo o hemodiálisis si la situación es muy grave.

Caso número tres. Trastorno triple. Un hombre joven, de 18 años de edad, sin antecedente patológico personal de importancia, fue llevado al cuerpo de guardia del hospital por agitación psicomotora, fiebre, taquicardia e hipertensión, no era capaz de responder con coherencia al interrogatorio, sus amigos decían que en la semana anterior lo vieron evasivo, que habían es-

tado compartiendo, que tomaron algunas bebidas alcohólicas, pero negaron que hubieran consumido drogas; en el examen físico se encontró una TA de 180/120, una FC de 132/min y una FR de 32/min, fiebre de $38,5^\circ\text{C}$, SpO_2 de 90%; el paciente estaba ansioso, confuso, con sus pupilas dilatadas y tenía un temblor fino simétrico durante el movimiento, el resto del examen físico no tuvo interés clínico; 15 min después de su llegada al cuerpo de guardia presentó convulsiones tonicoclónicas generalizadas durante 3 min y fue ingresado en la UTI, donde los primeros complementarios dieron los siguientes resultados:

Gasometría

pH = 7,27

$\text{PaO}_2 = 84$ mmHg

$\text{PaCO}_2 = 40$ mmHg

$\text{HCO}_3\text{H} = 18$ mmol/L

Electrolitos séricos

Na = 128 mmol/L

Cl = 88 mmol/L

Regla número 1. Evidentemente hay una acidemia, el pH está por debajo de 7,40.

Regla número 2. Hay un HCO_3H disminuido, lo cual evidencia que la acidemia es metabólica, pero la PaCO_2 no está disminuida como debiera, lo cual evidencia que hay una acidosis respiratoria asociada, que se comprobará al aplicar la regla 4.

Regla número 3. El anión GAP está elevado ($\text{Na} - \text{Cl} + \text{HCO}_3\text{H} = 128 - 88 + 18 = 22$); la albumina medida fue de 4,2 g/L, por tanto no hay que recalcular el anión GAP y resulta evidente que es planteable una acidemia metabólica con anión GAP elevado.

Regla número 4. Como resultado de la acidemia metabólica primaria, la PaCO_2 debe declinar 1,3 mm Hg por cada 1 mmol/L de disminución de la concentración de HCO_3H , de manera que en este caso la concentración de PaCO_2 esperada es de $40 - (1,3 \times 7) = 31 \pm 2$; la PaCO_2 no ha alcanzado este nivel, por tanto, hay una acidosis respiratoria concomitante.

Regla número 5. Como no se ha diagnosticado una alcalemia o alcalosis metabólica, debe aplicarse esta regla y, en este caso, la elevación del anión GAP es de 12, pero la concentración de HCO_3H es más elevada que esa cifra, lo cual evidencia que existe, además, una alcalosis metabólica. Es decir, este paciente tiene un trastorno triple (acidemia metabólica más acidosis respiratoria más alcalosis metabólica).

Con los datos anteriores se tiene el diagnóstico de un trastorno ácido-básico triple, pero no se conoce su causa, por ello es obligatorio profundizar en la búsqueda diagnóstica, muy particularmente en las causas de

acidosis metabólica con anión GAP aumentado (MUDPICLES); entre los complementarios realizados se encontró una elevación de la urea de 32 mg/dL, una creatinina de 3,0 mg/dL y sangre microscópica en la orina, aunque no se hallaron hematíes en el sedimento urinario, pero sí había cristales pigmentados; se sospechó una rabiomólisis más mioglobinuria y los niveles de CPK dieron muy elevados, lo cual confirmó el diagnóstico. Previamente, los estudios de glicemia, GAP osmolar, alcoholes en sangre y otros estudios toxicológicos habían dado normales. Entre las causas de rabiomólisis está la ingestión de drogas; los amigos confirmaron posteriormente que habían ingerido Ecstasy, un *test* específico para esta droga fue positivo. Después de una semana de tratamiento con medidas de apoyo e hidratación amplia, el paciente se fue recuperando y todos los parámetros previamente alterados retornaron a la normalidad.

Caso número cuatro. Acidemia respiratoria. Un hombre de 30 años de edad, con antecedentes de ingestión de bebidas alcohólicas, diabetes tipo I e ingresos frecuentes por descompensación de su diabetes, fue ingresado en la UTI, después de haber ingerido una cantidad importante de alcohol, de haber dejado de comer y de ponerse su insulina habitual; llegó con agitación psicomotora, taquicardia, TA de 120/80, FR de 20 por minuto, temperatura de 37,50 C, SpO₂ de 88 %; los primeros exámenes de laboratorio dieron:

Gasometría	Electrolitos séricos	Otros
pH = 7,50	Na = 120 mmol/L	Glucosa = 824 mg/dL
PaCO ₂ = 59 mmHg	Cl = 62 mmol/L	Urea = 112 mg/dL
PaO ₂ = 58 mmHg	K = 2,6 mmol/L	Creatinina = 4,1 mg/dL
HCO ₃ H = 45 mmol/L	Ca = 5,9 mg/dL	

Regla número 1. Hay una alcalemia, ya que el pH es de 7,50.

Regla número 2. La alcalemia es metabólica, ya que la concentración de HCO₃H está elevada (45 mmol/L); la alcalemia no es respiratoria porque la PaCO₂, que debiera estar disminuida, está aumentada en dirección contraria al pH del paciente.

Regla número 3. El anión GAP es Na- Cl + HCO₃H) = 120 - 62 + 45 = 13, pero la concentración de albúmina era de 2,9 y al corregir el anión GAP este asciende a 15,5, lo cual evidencia la existencia de una acidosis metabólica (no acidemia) con anión GAP elevado, en este caso probablemente producida por la cetoacidosis diabética.

Regla número 4. Al analizar la compensación en este caso, como se ha diagnosticado una alcalemia

metabólica primaria, la compensación requiere hipoventilación para aumentar la PaCO₂ y por cada 1 mmol/L de aumento del bicarbonato, la PaCO₂ debe aumentar 0,6 mmHg, es decir $45 - 25 \times 0,6 = 12$ mmHg o lo que es lo mismo, llegar a una PaCO₂ entre 52 y 56 mmHg, pero como aquí está más alto es evidente que hay una acidosis respiratoria adicional; de manera que este paciente tiene un trastorno ácido-básico triple (alcalemia metabólica más acidosis metabólica con anión GAP elevado más acidosis respiratoria).

Regla número 5. No se aplica, ya que hay diagnosticada una alcalemia metabólica

Debido a la aparente tolerancia inicial de su trastorno ácido-básico triple, este paciente comenzó a ser tratado con insulina, líquidos y suplementos de calcio y potasio, pero 10 min más tarde presentó convulsiones tonicoclónicas generalizadas y fue necesario intubarlo y ventilarlo, y como se había detectado hipocalcemia e hipopotasemia se ordenó la determinación de magnesio sérico, ya que la hipomagnesemia es causa de convulsiones y se ve con frecuencia en pacientes alcohólicos y malnutridos y, además, se conoce que la hiperglicemia aumenta las pérdidas de magnesio por la orina; los niveles de magnesio fueron de 1,5 mEq/L, lo cual confirmó la hipomagnesemia como la causa de la hipocalcemia; las convulsiones cesaron espontáneamente y se repitió el estudio de los gases en sangre.

Gasometría	Electrolitos
pH = 7,62	Na = 128 mmol/L
PaCO ₂ = 47 mmHg	Cl = 72 mmol/L
PaO ₂ = 436 mmHg	Glucosa = 320 mg/dL = 17,7 mmol/L
HCO ₃ H = 47 mmol/L	

Regla número 1. El paciente está más alcalémico que antes, al elevarse el pH a 7,62.

Regla número 2. La alcalemia sigue siendo metabólica, ya que sigue alto el nivel de HCO₃H

Regla número 3. El anión GAP ha disminuido a 9 ($128 - 72 + 47 = 9 + 2,5$ por el ajuste de la albúmina = 11,5); está en niveles normales a causa del control de la hiperglicemia y la cetoacidosis que se ha ido produciendo.

Regla número 4. La compensación sigue siendo problemática, la PaCO₂ ha descendido con el apoyo ventilatorio y el pH se ha hecho más alcalino, probablemente influenciado por la disminución de la PaCO₂ provocada por la ventilación mecánica.

Regla número 5. No aplicable.

El ventilador fue programado para reducir el Vt y la FiO₂ y, como resultado, la PaO₂ disminuyó a 106 mmHg; se continuó tratando la hiperglicemia y el paciente fue destetado del ventilador en las próximas 36 horas;

se controlaron los niveles de magnesio, de potasio y de calcio, y no recurrieron las convulsiones; el paciente fue egresado con parámetros normales en 72 horas.

La causa de la alcalemia metabólica fue probablemente producida por una contracción de volumen, no ingestión de agua y vómitos a causa de la ingestión aguda de cantidades importantes de alcohol; en las pruebas toxicológicas se detectó la presencia en sangre de diazepam y barbitúricos, que contribuyeron a la acidosis respiratoria e insuficiencia para compensar la alcalemia metabólica; la acidosis metabólica con anión GAP elevada fue provocada por la hiperglicemia y la presencia de ácido acetoacético y β hidroxibutírico (cetoacidosis diabética).

Caso número cinco. Un hombre de 62 años de edad con una EPOC, acude al cuerpo de guardia por dificultad respiratoria; es un fumador inveterado y la última prueba espirométrica que se realizó mostró un defecto obstructivo irreversible moderadamente severo; en el examen físico se detectan estertores roncós, polipnea, FR de 32 por minuto, fiebre de 38,3°C y tos con expectoración verdosa, TA de 110/70, FC de 112 por minuto, y un rayos X de tórax muestra signos de enfisema pulmonar sin lesiones inflamatorias asociadas; los exámenes de laboratorio inicial dan:

Gasometría	Electrolitos séricos	Electrolitos urinarios
pH = 7,24	Na = 136 mmol/L	Na = 48 mmol/L
PaO ₂ = 76 mmHg	K = 3,6 mmol/L	Cl = 60 mmol/L
PaCO ₂ = 52 mmHg	Cl = 108 mmol/L	
HCO ₃ H = 22 mmol/L	Glucosa = 122 mg/dL	
	Urea = 13 mg/dL	
	Creatinina = 0,9 mg/dL	

Regla número 1. Tiene una acidemia (pH = 7,24).

Regla número 2. La acidemia es francamente respiratoria, pero aún no sabemos si es aguda o crónica, y la disminución del HCO₃H nos hace sospechar la existencia de una acidosis metabólica concomitante.

Regla número 3. El anión GAP es de 6 (Na - Cl + HCO₃H = 136 - 108 + 22 = 6); la albúmina es normal, el anión GAP normal.

Regla número 4. Al existir dos procesos acidémicos, uno metabólico y otro respiratorio, la compensación no está presente.

Regla número 5. En ausencia de acidosis metabólica con anión GAP elevado, esta regla pierde mucho valor para descartar la existencia de una alcalosis metabólica; sin embargo, el pequeño aumento del Cl y la pequeña disminución del HCO₃H, prácticamente descartan la existencia de una alcalosis metabólica.

La causa de la acidosis respiratoria de este paciente está muy clara y depende de su EPOC, con su enfisema pulmonar y la bronquitis crónica, con alteradas pruebas espirométricas y con una obstrucción crónica de las vías aéreas con carácter irreversible, que deben ser elementos poderosos para pensar que esta afección es crónica; sin embargo, la presencia de acidosis metabólica con anión GAP normal y Cl algo alto en sangre y orina, apoyan el diagnóstico de acidosis hiperclorémica y se conoció posteriormente que este caso había sido operado de un adenocarcinoma de vejiga, con cistectomía parcial y ureteroyeyunostomía, lo cual es la causa de su acidosis metabólica con anión GAP normal.

Caso número seis. Una joven de 18 años de edad fue ingresada en el hospital por una debilidad progresiva que hizo que en la última semana apenas pudiera levantarse o caminar; ella negó haber tomado alguna droga y no tenía antecedentes de procesos diarreicos ni respiratorios en los últimos tres meses; la TA es de 110/70, FC de 84 por minuto, FR de 24 por minuto, pero se notaba una discreta dificultad respiratoria, estaba orientada y no tenía alteración mental alguna, los reflejos osteotendinosos estaban prácticamente ausentes y se hizo una PL con LCR claro y transparente con citoquímico normal; apenas movía sus piernas y brazos con una cuadriparesia flácida; se planteó el diagnóstico de síndrome de Guillain Barre y fue ingresada; el examen físico de los aparatos cardiovascular, abdomen, SNC y respiratorio no arrojaron datos de interés, un rayos X de tórax fue informado como normal y el examen imagenológico de los riñones evidenció la existencia de múltiples calcificaciones en los riñones. Los primeros tests de laboratorio dieron:

Gasometría	Electrolitos séricos	Electrolitos urinarios
pH = 7,35	Na = 138 mmol/L	Na = 28 mmol/L
PaCO ₂ = 30 mmHg	K = 1,8 mmol/L	K = 34 mmol/L
PaO ₂ = 87 mmHg	Cl = 114 mmol/L	Cl = 60 mmol/L
HCO ₃ H = 16 mmol/L		

Regla número 1. Hay una acidemia, el pH es menor que 7,40.

Regla número 2. La acidemia es metabólica, ya que hay una disminución del HCO₃H con disminución de la PaCO₂.

Regla número 3. La acidemia es de la variedad con anión GAP normal (138 - 114 + 16 = 8) y el nivel de albúmina es normal.

Regla número 4. En la compensación, la declinación del HCO₃H es 26 - 16 = 9 y 9 x 1,3 = 11,7 y 40 - 11,7 = 29,3

muy próximo al valor de la PaCO_2 medido, de manera que se trata de una acidemia metabólica con compensación respiratoria normal.

Regla número 5. Esta regla es poco confiable cuando hay acidemia metabólica con anión GAP normal, pero la disminución del HCO_3^- en 9 mmol/L y el aumento del Cl desde su valor normal alto de 104 hasta el valor medido de 114 mmol/L , niegan la existencia de una alcalosis metabólica asociada.

Esta paciente nos pone en un gran dilema, ¿cuál es el diagnóstico que le ha provocado la cuadriparesia? y ¿la acidosis metabólica con anión GAP normal forma parte del cuadro causal de la cuadriparesia o es un fenómeno asociado, y si es así cuál es la causa?

Aquí, al calcular el GAP urinario vemos que $\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} = 28 + 34 - 60 = 2$; ¿qué significa este valor de GAP urinario? La acidemia metabólica con anión GAP normal se produce por pérdidas de bicarbonato por el tractus gastrointestinal (diarreas) o por pérdidas de bicarbonato por el riñón (acidosis tubular renal); en el primer caso, con una función tubular renal normal, aumentarán las pérdidas de hidrogeniones renales en forma de NH_4^+ y los cationes no medibles serán siempre mayores de 15 , lo cual no ocurre en este caso. Ello quiere decir que el riñón no es capaz de eliminar NH_4^+ y esto solo puede verse en la acidosis tubular renal, incluso un diagnóstico diferencial en este caso es la parálisis hipocaliémica familiar, pero en este paciente ni hay antecedentes familiares ni tiene por qué en esta afección producir un déficit en la eliminación de NH_4^+ .

De manera que el análisis de los electrolitos en la orina nos puede precisar la causa de la acidemia metabólica y de la cuadriparesia de la paciente. Las causas de la acidemia metabólica con anión GAP normal también poseen un recurso mnemotécnico para acordarse de ellas y, a diferencia del MUDPICLES para las acidemias metabólicas con anión GAP elevado, en las de anión GAP normal se usa el recurso HARDUP (hiperalimentación, acetazolamida, acidosis tubulorrenal e insuficiencia renal, diarreas y diuréticos, ureterostomía y fístulas pancreáticas).

La nefrocalcinosis es un cuadro frecuente en la acidosis tubular renal distal y en esta paciente se administró K de forma progresiva hasta elevar sus niveles por encima de 3 mmol/L , una vez logrado esto se comenzaron a dar tabletas de bicarbonato de sodio, el paciente mejoró y se recuperó en 72 horas de su cuadriparesia y de su acidemia metabólica y egresó con un tratamiento de 1 mmol/kg de bicarbonato diario.

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS MIXTOS

Estos trastornos no son más que la coexistencia simultánea de dos, o más raramente tres de las alteraciones ácido-básicas que hemos analizado. Estos trastornos tienden a interpretarse mal; muchas veces se consideran compensatorios de un trastorno simple.

Como los componentes individuales de un trastorno mixto pueden tener efectos de equilibrio o de sumación sobre la acidez plasmática, las modificaciones del pH resultante pueden evidenciar una normalidad poco creíble o una polaridad alarmante.

Los trastornos ácido-básicos mixtos pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

- Trastornos ácido-básicos metabólicos más trastornos ácido-básicos respiratorios.
- Trastornos ácido-básicos respiratorios coexistentes.
- Trastornos ácido-básicos metabólicos coexistentes.
- Coexistencia de tres trastornos ácido-básicos independientes.

Para la compensación y diagnóstico es muy importante usar las fórmulas de los límites de compensación que hemos desarrollado en cada uno de los trastornos simples, unido a un detallado análisis clínico del paciente, todo lo cual tiene importantes implicaciones terapéuticas para el enfermo grave.

Los elementos que nos permiten sospechar y posteriormente llegar al diagnóstico de un trastorno ácido-básico mixto son:

- Una detallada historia clínica con su anamnesis y examen físico.
- La existencia de causas primarias para más de un trastorno simple.
- Que la PaCO_2 y el HCO_3^- se encuentren en valores opuestos (uno alto y otro bajo).
- Que evolutivamente veamos cambiar el pH hacia lo normal en relación con el trastorno primario, sin que se haya normalizado el parámetro metabólico (HCO_3^-) o respiratorio (PaCO_2) que causó el desequilibrio simple.
 - pH normal con HCO_3^- o PaCO_2 anormales.
 - pH alcalino con HCO_3^- bajo o PaCO_2 alta.
 - pH acidótico con HCO_3^- alto o PaCO_2 baja.
- Que el valor de la diferencia de aniones no medibles (anión GAP) sea mayor que la diferencia de HCO_3^- .
- Que la diferencia del Cl (ΔCl^-) sea mayor que la diferencia de HCO_3^- (ΔHCO_3^-) (Cl^- medido - $100 > 26 - \text{HCO}_3^-$ medido).

– Que los límites de compensación del trastorno considerado primario o predominante estén por encima (alcalosis metabólica y acidosis respiratoria) o por debajo (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria) de los valores determinados por las fórmulas específicas o, "groseramente", de los establecidos en la tabla 4.15.

Los principales trastornos ácido-básicos mixtos y algunas de sus características en nuestro medio son:

– Acidosis respiratoria más acidosis metabólica: provoca elevaciones extremas de la concentración de H^+ con importante caída del pH que no se corresponde con la disminución del HCO_3^- o el aumento de la $PaCO_2$ aisladamente. En presencia de una importante caída del HCO_3^- , cualquier incremento discreto de la $PaCO_2$ hace descender sorprendentemente el pH, e igual ocurre a la inversa. A veces, cuando se superpone una acidosis respiratoria a una acidosis metabólica, no es imprescindible que la $PaCO_2$ se eleve, puede estar normal, ya que no desciende como debiera ante una acidosis metabólica simple. Las causas principales de este trastorno son:

- Paro cardiorrespiratorio.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) más *shock*.
- Insuficiencia renal más insuficiencia respiratoria aguda.
- Edema pulmonar grave.
- Acidosis metabólica con hipopotasemia grave (menos que 2 mEq/L)

– Alcalosis metabólica más alcalosis respiratoria: es un trastorno poco frecuente, caracterizado por una importante disminución de H^+ con un pH muy alcalino para el aumento del HCO_3^- y el descenso de $PaCO_2$. Sus principales causas son:

- Insuficiencia hepática más aspiración gástrica o uso de diuréticos y esteroides.

– Pacientes ventilados con aspiración gástrica o uso de diuréticos.

– Hiperemesis gravídica.

– Alcalosis metabólica más acidosis respiratoria: es uno de los trastornos ácido-básicos mixtos más frecuentes, tiene un pH normal o casi normal y rara vez será menor que 7,30 o mayor que 7,50. Sus principales causas son:

- EPOC más uso de diuréticos y esteroides, o vómitos.

– Acidosis metabólica más alcalosis respiratoria: los principales componentes de estos trastornos (elevación del HCO_3^- y descenso de la $PaCO_2$) tienen efectos antagónicos sobre la concentración de H^+ y, por ello, el pH será normal o casi normal. Sus principales causas son:

- *Shock* séptico.
- Tromboembolismo pulmonar con bajo gasto.
- Síndrome hepatorenal.
- Intoxicación por salicilatos.
- Hemodiálisis reiterada con acetato.

– Acidosis metabólica más alcalosis metabólica: los dos componentes pueden aparecer de forma secuencial o simultáneamente; el pH dependerá del trastorno predominante, pero puede llegar a ser normal. Es de mucho valor en este trastorno que los valores del anión GAP sean mayores que el ΔHCO_3^- . Sus principales causas son:

- Cetoacidosis alcohólica con vómitos.
- Hipovolemia con vómitos.
- Vómitos y diarreas incoercibles.
- Insuficiencia renal crónica con vómitos.

– Trastornos ácido-básicos triples: constituyen un reto para el diagnóstico, pero, por suerte, son relativamente infrecuentes. Sus principales causas son:

- EPOC con neumonía e insuficiencia cardíaca.

Tratamiento. El tratamiento de los trastornos ácido-básicos mixtos se basa en dos principios fundamentales:

– El objetivo principal será normalizar el pH, de ahí que las combinaciones de acidosis (respiratoria y metabólica) y alcalosis (respiratoria y metabólica) sean las más graves de estos trastornos, pues desvían el pH de forma importante hacia el lado alcalino o acidótico.

– Debe evitarse que el tratamiento de un trastorno agrave el del otro, lo cual no es fácil de lograr en la práctica, pero nosotros consideramos que deben tratarse simultáneamente la causa de los trastornos y el trastorno en sí, aunque debe atenderse con más energía el predominante. Se utilizarán los mismos principios terapéuticos esbozados en los trastornos simples, sin olvidar que los controles gasométricos deben ser realizados con prioridad para poder valorar las modificaciones que la corrección de un trastorno le ocasiona al otro.

Tabla 4.15. Límites de compensación de los trastornos ácido-básicos mixtos

Trastorno considerado primario o predominante	Parámetro compensador	Valor directo del parámetro compensador
Alcalosis metabólica	PaCO ₂	60 mmHg
Acidosis metabólica	PaCO ₂	25 mmHg
Acidosis respiratoria:		
Aguda	HCO ₃ ⁻	30 mmol/L
Crónica	HCO ₃ ⁻	45 mmol/L
Alcalosis respiratoria:		
Aguda	HCO ₃ ⁻	18 mmol/L
Crónica	HCO ₃ ⁻	12 mmol/L

NUEVOS MÉTODOS PARA EVALUAR

LA ACIDOSIS

Las determinaciones del déficit de base (DB) y del anión GAP han sido los métodos convencionales y tradicionales para evaluar los estados acidóticos en el paciente grave, pero últimamente han recibido críticas por no ser capaces de profundizar en la naturaleza del problema que causa la acidosis; el DB es un cálculo derivado de las mediciones del pH y de la PaCO₂ al cual, al igual que al anión Gap, se le han reconocido un número de fallos, entre los cuales podemos mencionar:

- No puede definir si la acidosis es causada por un aumento de los ácidos hísticos (cetoácidos y lactato), hipercloremia o una combinación de ambos.
- Su cálculo asume la normalidad del contenido de agua, de proteínas y electrolitos en el organismo, lo cual casi nunca es verdad en el paciente grave.
- El cálculo del anión Gap ignora el papel de los buffer no bicarbonatados del plasma sanguíneo, tales como las proteínas y los fosfatos, y el hallazgo común de hipoalbuminemia en el paciente grave, lo que resulta en una alcalinización del plasma.

En contraste con la clásica vía de Henderson Hasselbach para interpretar los trastornos ácido-básicos, Stewart propuso un modelo matemático, que posteriormente fue modificado por Figge, el cual está basado en principios fisicoquímicos y que propone tres variables independientes que determinan los cambios en el pH plasmático por el grado de disociación del agua en iones hidrógeno. Estas variables independientes son la PCO₂, la diferencia de iones fuertes (DIF) o SID (*strong ion differences*) y los ácidos débiles totales (ADT) o TA (*total acid*). Este método permite al clínico cuantificar los componentes individuales de las anomalías ácido-básicas y profundizar en la fisiopatología de los

trastornos; las fórmulas para calcular estos nuevos indicadores de la presencia de acidosis hística son:

$$\text{SID (strong ion differences)} = \text{HCO}_3\text{H}^- + \text{Alb}^- + \text{P}^-$$

Donde:

$$\text{Alb}^- = \text{Alb (g/L)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)$$

$$\text{P}^- = \text{PO}_4 \text{ (mmol/L)} \times 0,309 \times \text{pH} - 0,469$$

$$\text{TA (total weak acid)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} - \text{Cl}^- - \text{SID}$$

$$\text{UMA (unmeasured anions)} = \text{AT/lactato}$$

$$\text{AG (anión GAP)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$$

$$\text{AG}_{\text{corr}} \text{ (anión GAP corregido)} = \text{AG} + 0,25 (44 - \text{Alb medida})$$

Una significativa acidosis hística se ha definido como:

- TA mayor que 5 mEq/L.
- UMA mayor que 3 mEq/L.
- Lactato menor que 2 mEq/L.
- Hipercloremia mayor que 110 mEq/L.
- AG mayor que 16 mEq/L.
- SID normal entre 38 y 42 mEq/L.

Estas variables del método de Stewart modificado por Figge son relativamente nuevas y aún no hay la suficiente experiencia para considerarlas como ciencia constituida y sustitutos del DB y del anión GAP en la evaluación de la acidosis metabólica, pero deben ser conocidas y evaluadas en el futuro próximo su verdadera utilidad antes de introducirlas en la práctica clínica.

El mensaje final que transmite este capítulo es recordar al médico que deben agotarse todas las interrogantes derivadas de los resultados gasométricos unidos a los estudios de electrolitos séricos y urinarios, siempre teniendo como base el contexto clínico; puede esquematizarse el análisis mediante la Regla de los cinco, pero la profundización que ello obliga no puede esquematizarse y debe llevarnos a buscar respuestas que expresen la práctica de una medicina más avanzada, más analítica, menos esquemática, de más calidad y de menos costos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abelow B. Understanding acid-base. Philadelphia: Willian & Wilkins; 1998.
- Ackerman G, Arruda JA. Desequilibrio ácido-básico y de electrólitos en la insuficiencia respiratoria. *Clin Med Norteam* 1983;3: 635-648.
- Adroge HJ and Madias NE. PCO₂ and [K⁺]_p in Metabolic Acidosis: Certainty for the first and Uncertainty for the other. *J Am Soc Bephol* 2004; 15: 1667-1668.
- Ahmad S and Beckett M. Recovery from Ph 6,38: Lactic Acidosis complicated by hypothermia. *Emerg Med J* 2002; 19: 169-171.
- Balasubramangan N, Haveus PL, Huffman GM. Unmeasured anions identified by the Fench-Stewart method predict mortality better than base excess, anion GAP, and lactate in patients in the pediatric. *Int Care Med* 1999;27(8):1577-1581.
- Buran MJ. Oxygen consumption. In Snyder JV, Pinsky MR. Oxygen transport in the critically III. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1987. p. 16-21.
- Caballero López A, Hernández Rodríguez HP. Terapia intensiva. T.1. 1ed. La Habana: Ciencias Médicas; 1989. p. 243-308.
- Casaletto JJ. Sifferencial Diagnosis of Metabolic Acidosis. *Emerg Med Clin N Am.* 2005; 23: 771-787.
- Cogan MG. Alcalosis metabólica. *Clin Med Norteam* 1983;4:895-906.
- Cohen JJ, Kassirer JP. El equilibrio ácido-básico y sus trastornos. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1986.
- Cohen JJ. Acid-base. Boston: Little Brown; 1982.
- Eberhand LW, Marabito DJ, Matthay MA. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 2000;28(1):125-131.
- Epstein SK and Singh N. Respiratory acidosis. *Resp. Care* 2001; 46: 366-383.
- Epstein SK. Respiratory acidosis. *Resp Care* 2001; 46(4): 366-383.
- Escalante-Kanashiro R, Tantalean-Da-Fieno J. Capillary blood gases in a pediatric intensive care. *Crit Care Med* 2000;28(1):224-226.
- Fall PJ. Stepwise approach to acid-base disorders: practical patients evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgraduate Med* 2000; 107(3): 249-258.
- Figge JT, Mydush T, Fend V. Serum proteins and acid-base equilibrium: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992;120:713-719.
- Forsythe SM. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117(1): 260-267.
- Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Amer Soc Nephrol* 2000;11(2):369-375.
- Gilfix BM, Bique M, Maagder S. A physical chemical approach to the analysis of acid base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993;8:187-197.
- Goldstein MB, Bear R and Richardson KMA. The urine anion Gap. A clinical useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci.* 1986; 292:198-202.
- Gothgen IH, Siggard-Anderson O, Kokholm G. Variations in the hemoglobin-oxygen dissociation curve in 10079 arterial blood samples. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;203(supl):87-90.
- Groeneveld AB. Interpreting the venous arterial PCO₂ difference. *Crit Care Med* 1998;26(6):979-980.
- Guery BPH, Mangalaboyi J, Manager P. Redox status of cytochrome a, a₃: A non invasive indicator of disoxia in regional hypoxic or ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 1999;27(3)576-582.
- Haber RJ. A practical approach to acid-base disorders. *West J Med* 1991;155:146-151.
- Harrington JT. Metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1984;26(1):88-97.
- Harrison RJ. Chemical and gases. *Prim Care* 2000; 27(4): 917-982.
- Hulter HN. Pathogenesis and management of metabolic alkalosis. *Current Opinion in Crit Care* 1996;2(6):424-431.
- Hyperpirexia and rhabdomyolysis after MDMA (Ecstasy) abuse. *Lancet* 1992;339:677-678.
- Kaehny WD. Trastornos ácido-básicos de origen respiratorio. *Clin Med Norteam* 1983;4:907-920.
- Kaplan LJ and Kellum JA. Initial Ph, Base Deficit, Lactate, Anion GAP, Strong Ion Difference, and Strong Ion GAP, predict outcome from major vascular injury. *Crit care Med* 2004;32: 1120-1124.
- Kellium A. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4(1): 6-14.
- Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ. Splancnic buffering of metabolic acid during early endotoxemia. *J Crit Care* 1997;12:7-12.
- Kellum JA. Determinants of plasma Acid-Base balance. *Crit Care Clin* 2005; 21: 329-346.
- Khanna A. Metabolic Alkalosis. *Resp Care* 2001; 46(4): 354-365.
- Koeppen BM, Sternmeta PR. Mecanismos básicos de la acidificación urinaria. *Clin Med Norteam* 1983;4: 753-770.
- Kofstad J. Base excess: a historical review has the calculation of base excess been more standarised the last 20 years? *Clin Chem Acta* 2001; 307(1-2): 193-195.
- Krant JA and Kurtz I. Metabolic Acidosis in CKD: Diagnosis, Clinical characteristic and treatment. *Am J Kidney* 2005; 45: 978-993.
- Kraut JA. Approach to patients with acid-base disorders; *Resp Care* 2001; 46(4): 392-403.
- Kruse JA. Searching for the perfect indicator of disoxia. *Crit Care Med* 1999;27(3):469-471.
- Luff FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17: S15-19.
- Malhotra D, Shapiro JJ. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Current Opinion in Crit Care* 1996;2(6):439-448.
- Martin C. Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Int Care Med* 1992;18:101-104.
- Mazur JE. Single versus multiple dose of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized double blind trial. *Crit Care Med* 1999;27(7):1257-1261.
- Mecher C, Rackow EC, Astiz ME. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991;19:705-711.
- Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996;40:218-224.
- Mizock BA. Utility standard base excessivie acid base analysis. *Crit Care Med* 1998;26(7):1146-1147.
- Narins RG, Emmet M. Simple and mixed acid base disorders: a practical approach. *Medicine* 1980;59:1011-1016.
- Nimmo GR, Grant IS, Mckenzie SJ. Lactate and acid base changes in the critically ill. *Postgraduate Med J* 1991;67:556-561.
- Oh MS. New perspectives on acid-base balance. *Semin Dial* 2000; 13(4): 212-219.
- Paulson WD. How to interpret the anion Gap. *J. Crit. Illness* 1997;12:96-99.
- Percutaneous collection of arterial blood for laboratory analyses. 2ed. National NCCLS publication H11-A2. Comittee for clinical laboratory standards. Villanova. Pa. 1992.

- Pilon CS, Leathley M, London R. Practice guideline for arterial blood gases measurement in the intensive care unit decreases number and increases appropriateness of test. *Crit Care Med* 1997;25(8):1308-1313.
- Pochet JM. Metabolic Alkalosis in the intensive care unit. *Acta Clin Belg* 2001; 56(1): 2-9.
- Rector FC. The mechanisms of bicarbonate reabsorption in the proximal and distal tubular of the kidney. *J Amer Soc Nephrol* 1998;9(6):1134-1145.
- Rosival V. Letters to the editor: Metabolic Acidosis. *Crit care Med* 2004; 32.
- Rousti C. Pulmonary lactate release in patient with acute lung injury is not attributable to lung tissue hypoxia. *Crit Care Med* 1999;27(11):2469-2473.
- Rutecki GW and Whittier WL. Acid-base interpretation: five rules and how they help everyday cases. *Consultant* 1991; 31: 44-59.
- _____. Acid-base interpretation: five rules and how they simplify complex cases. *Consultant* 1991; 31: 19-29.
- Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1996;49:906-917.
- Saxena X. Rutecki GM and Whittier FC. Enterovesical fistula presenting as life threatening normal anion Gao metabolic acidemia. *Am J. Kidney Dis.* 1997;30-131-133.
- Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW. Human PaCO₂ and standard base excess compensation for acid base imbalance. *Crit Care Med* 1998;26:1173-1179.
- Schlichtig R. Current status of acid bases quantitation in physiology and medicine. *Anesthesiol Clin Med Northeamer* 1998;16(1):211-233.
- Severinghaus JW. Endotoxin hyperventilation mechanisms. *Crit Care Med* 1998;26(9):1481-1482.
- _____. Levesque: clinical controversy on acid base balance. *J Clin Monit* 1991;7: 274-279.
- _____. The invention and development of blood gas analysis apparatus. *Anesthesiology* 2002; 97(2).
- Shapiro BA, Pervaai WT, Templin R. Clinical application of Blood gases. 5ed. St. Louis: Mosby; 1994.
- Shoulders-Odom B. Using an algorithm to interpret arterial blood gases. *Dimens Crit Care Nurses* 2000; 19(1): 36-41.
- Sigaard AO, Foch-Andersen N. Base excess o buffer (strong ion difference as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesth Scand* 1995;39(suppl 107):123-128.
- Swenson ER. Respiratory and renal roles of carbonic anhidrase in gas exchange and acid-base regulation. *EXS* 2000; 90: 281-311.
- Takala J, Ruokonen E. Assessment of sistemic and regional oxygen delivery and consumption. In year book of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1993. p. 191-199.
- Viallen A, Zeri F, Lafond P. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27(12):2690-2693.
- Webster NR. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;36(5): 497-510.
- Whittier WL and Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis. Mod.* 2004; 50: 117-162.
- Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, Hulter HN, and Krapf R. Acute Metabolic Acidosis: Characterization and Diagnosis of the Disorder and the plasma potassium response. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1589-1596.
- Zander R and Lang W. Correspondence: Base-Excess and Strong Ion Difference: Clinical limitations related to naccuracy. *Anesthesiology* 2004; 100(2).

NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE GRAVE

E. BÉCQUER GARCÍA

METABOLISMO ENERGÉTICO

METABOLISMO NORMAL

Se conoce por metabolismo a un grupo de reacciones bioquímicas y energéticas que suceden en los organismos vivos, y comprende dos aspectos fundamentales: el anabolismo y el catabolismo. El primero agrupa las transformaciones que implican la síntesis de glúcidos, lípidos y proteínas a partir de moléculas más simples con consumo de energía. El catabolismo es el proceso opuesto, en el que ocurre la oxidación de los glúcidos, lípidos y proteínas para la fabricación de la energía necesaria en los procesos vitales. Estas dos funciones están unidas y mantienen un equilibrio entre sí.

En el organismo existen tres depósitos básicos de energía, en forma de: carbohidratos (glucógeno), grasas y proteínas.

Metabolismo de los carbohidratos. Los carbohidratos son una fuente importante de energía para el organismo. Se almacenan como glucógeno en el hígado y en los músculos; esta forma de almacenamiento es poco eficiente, ya que cada gramo de glucógeno tiene dos partes de agua. El glucógeno hepático (75 g) puede movilizarse rápido a glucosa y pasar al torrente sanguíneo, en el que contribuye a mantener la glicemia en un nivel constante. El glucógeno muscular (de 200 a 400 g) no libera glucosa de forma directa, pues los músculos carecen de la enzima glucosa 6-fosfatasa y en su lugar forman lactato y piruvato, los cuales participan en la gluconeogénesis hepática.

Los carbohidratos no se consideran nutrientes esenciales, ya que pueden ser sintetizados en el organismo a partir de las grasas y proteínas. No todos los tejidos tienen igual afinidad con la glucosa: los hematíes y el sistema nervioso son capaces de utilizarla, independiente de la insulina; sin embargo, las membranas celulares de los músculos y del tejido graso son impermeables a la glucosa en ausencia de la insulina. El aporte excesivo de carbohidratos en la dieta provoca aumento de los depósitos de glucógeno y de la oxidación de los carbohidratos, también aparece la lipogénesis que se asocia con disminución en la oxidación de las grasas y reducción de la cetogénesis, de la degradación proteica, de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis.

En determinadas circunstancias es necesario considerar el metabolismo de otros carbohidratos. La fructosa y los polialcoholes (sorbitol y xilitol) se relacionan con el metabolismo de la glucosa; en parte pueden ser transformados a glucosa, por lo cual son degradados en ácido pirúvico y otras sustancias productoras de energía. El 80 % del catabolismo de estas sustancias sucede en el hígado, el 10 % en los riñones y el resto en otros tejidos. Los polialcoholes no necesitan insulina para su ingreso en el hígado, pero se requiere para la utilización periférica de la glucosa, formada en el hígado a partir de ellos. La fructosa es un monosacárido derivado de la sacarosa que penetra a la célula hepática después de ser fosforilado por la fosfofructocinasa.

El sorbitol y el xilitol se comportan, desde el punto de vista metabólico, como azúcares, aunque tienen características propias. El sorbitol se oxida a fructosa por acción de la enzima sorbitol-deshidrogenasa, por lo que es metabolizado en el hígado. El xilitol se degrada a triosa y a partir de esta su metabolismo es similar al del sorbitol; en su vía de degradación no se conoce ningún defecto metabólico congénito, pero con su uso se ha señalado la aparición de un cuadro clínico que tiene desenlace fatal, caracterizado por ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, acidosis grave y depósitos de oxalato de calcio en los riñones y otros tejidos. El etanol se comporta como grasa, pues en el citoplasma de las células hepáticas se convierte en acetaldehído y luego en ácido acético; además, proporciona un elevado aporte calórico de 7 kcal/g.

Metabolismo de las grasas. Las grasas están compuestas fundamentalmente por triglicéridos, formados por la unión del glicerol y los ésteres de los ácidos grasos; estos se encuentran en el organismo en tres formas: quilomicrones, lipoproteínas y ácidos grasos libres. Las grasas se almacenan como triglicéridos, en el interior de las células adiposas, en forma anhidra, por lo que sobre la base de su peso almacenan seis veces más energía que el glucógeno. La oxidación de cada gramo de tejido graso libera 9 kcal/g. El depósito total de lípidos en el organismo aporta más de 90 000 kcal.

La hidrólisis de los triglicéridos produce glicerol (10 %) y ácidos grasos libres (90 %), lo que es estimulado por las lipasas. La principal vía catabólica de los ácidos grasos es la betaoxidación, que ocurre en el interior de la mitocondria, para formar acetilcoenzima A (acetil CoA) que puede ser oxidada completamente en el ciclo del ácido cítrico (Krebs) o ser transformada en el hígado como cuerpos cetónicos. La membrana mitocondrial es impermeable a los ácidos grasos de cadena larga, por lo que se unen a la carnitina para formar acilcarnitina, la cual atraviesa la membrana y regenera la acil CoA en la matriz mitocondrial. Los triglicéridos que se producen en forma natural son de cadena larga (de 16 a 18 carbonos), pueden ser saturados o insaturados y los principales son los ácidos linolénico, linoleico y oleico.

El metabolismo de los lípidos es controlado por hormonas; la insulina estimula el depósito de los ácidos grasos y el glicerol, en forma de triglicéridos, en el tejido adiposo e impide la liberación de ácidos grasos, mientras que la adrenalina y el glucagón estimulan la lipólisis con la consecuente liberación de ácidos grasos.

Metabolismo de las proteínas. Las proteínas son moléculas nitrogenadas complejas, formadas por cadenas de aminoácidos que se unen entre sí por puentes disulfuro o hidrogenados, y que enlazan el grupo amino de un aminoácido con el grupo carboxilo de otro. Las proteínas constituyen del 15 al 20 % del peso del organismo; una mitad son estructurales y relativamente inertes (tendones, huesos, cartílagos, etc.) y la otra mitad está sujeta a recambio rápido (músculo esquelético, proteínas viscerales y proteínas plasmáticas).

Las proteínas cumplen múltiples funciones, que incluyen acción hormonal (insulina), catálisis enzimática, transporte (hemoglobina y mioglobina), almacenamiento (ferritina), movimientos coordinados (actina-miosina), apoyo mecánico (colágena y elastina), función inmunitaria (inmunoglobulinas), generación y transmisión de impulsos nerviosos (proteínas del quimiorreceptor), control del crecimiento y diferenciación (factores de crecimiento).

Las proteínas pudieran considerarse como un depósito energético, pero como tienen funciones específicas, su movilización como fuente de energía es perjudicial. Para la obtención de energía a partir de las proteínas, es necesaria su hidrólisis a los aminoácidos individuales. Las cadenas de carbono de los aminoácidos que han perdido el nitrógeno pueden ser oxidadas totalmente con producción de CO₂ y energía. Existen algunos aminoácidos que forman cuerpos cetónicos (cetogénicos) y enlazan el metabolismo proteico con el lipídico. El empleo de los aminoácidos como fuente energética da lugar a la excreción del nitrógeno correspondiente como urea. Los aminoácidos son las unidades de formación de las moléculas proteicas, tienen una estructura básica que incluye un grupo amino (NH₂), un grupo carboxilo (COOH) y un átomo de hidrógeno que enlaza el carbono dos del esqueleto de carbono.

Existen 20 aminoácidos que participan en la síntesis proteica en el hombre, y solo las formas L constituyen las proteínas. Los aminoácidos pueden ser esenciales y no esenciales; los primeros tienen cadenas de carbono que no pueden ser sintetizadas de forma endógena, por lo que es indispensable que se aporten de manera exógena, ya que en caso de faltar alguno, se interrumpe la formación de la cadena polipeptídica y se hidroliza la porción formada, con el aumento del catabolismo. Actualmente se conoce que algunos aminoácidos, considerados no esenciales, en determinadas situaciones pueden ser esenciales. La relación de aminoácidos esenciales y no esenciales aparece en el cuadro 4.30.

Solo se necesita el aporte del 20 % de los aminoácidos como esenciales (Fig. 4. 19).

Cuadro 4.30. Aminoácidos esenciales y no esenciales

– Aminoácidos esenciales:

- Fenilalanina
- Isoleucina
- Leucina
- Lisina
- Metionina
- Treonina
- Triptófano

– Aminoácidos no esenciales:

- Alanina
- Arginina
- Ácido aspártico
- Asparginasa
- Cisteína
- Ácido glutámico
- Glutamina
- Glicina
- Histidina
- Prolina
- Serina
- Tirosina

METABOLISMO EN ESTADO DE AYUNO E INANICIÓN

Las necesidades energéticas son variables y dependen de los requerimientos para conservar la temperatura corporal, llevar a cabo los procesos metabólicos y mantener la actividad física. La respuesta metabólica al ayuno implica cambios en las concentraciones de hormonas y en la disponibilidad de sustratos, que intentan mantener los niveles de glucosa en sangre durante la fase aguda del ayuno y conservar la masa proteica del organismo en la inanición prolongada. Tras la supresión del aporte de nutrientes, disminuye la absorción de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos por el intestino, lo que asociado con la utilización continua de glucosa, sobre todo por el cerebro y los hematíes, conduce a un descenso de la glicemia, con reducción de la concentración de insulina circulante y aumento del glucagón. Esto disminuye el cociente insulina/glucagón, y el hígado comienza a producir glucosa a partir del glucógeno (glucogenólisis) y sustratos provenientes del músculo esquelético y del tejido adiposo (gluconeogénesis). Los depósitos de carbohidratos en forma de glucógeno son limitados y se agotan rápidamente, solo alcanzan para cubrir los requerimientos de 24 horas; es necesaria entonces la utilización de derivados de las proteínas y las grasas en la gluconeogénesis para sobrevivir a períodos más largos de ayuno.

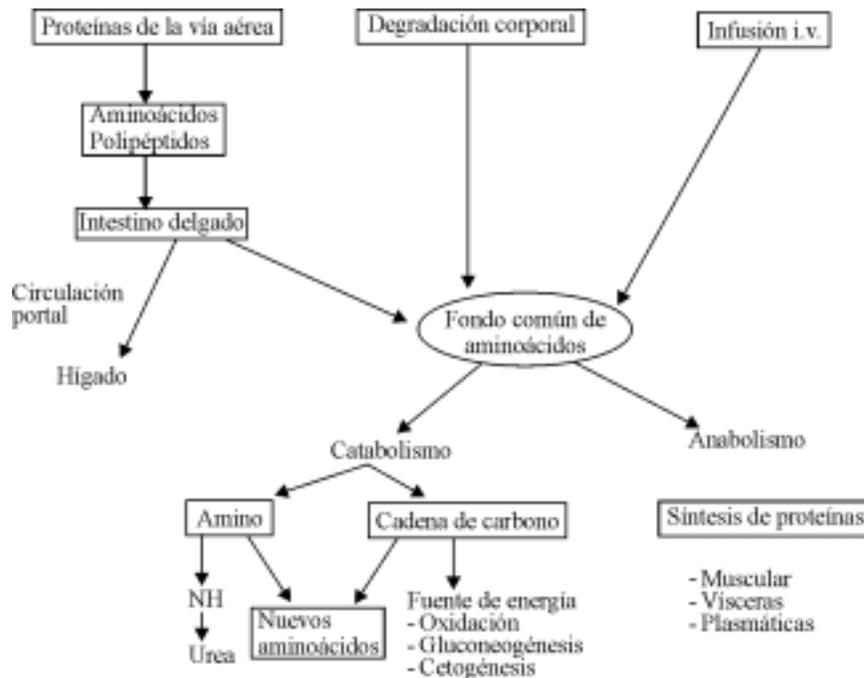


Fig. 4.19. Vías catabólicas y anabólicas.

La principal fuente de energía durante el ayuno deriva de la oxidación de las grasas. La disminución de la relación insulina:glucagón provoca que los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo se transformen en ácidos grasos libres (lipólisis), que se unen a la albúmina y son transportados al corazón, el músculo esquelético, el hígado y la corteza renal. El hígado genera energía de la oxidación incompleta de los ácidos grasos en acetato, que a su vez es convertido en ácidos betahidroxibutírico y acetoacético.

El aumento de los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos inhiben la utilización y oxidación de la glucosa, ya que disminuyen el transporte de la glucosa a través de la membrana al nivel hepático y muscular, cuando provocan descenso de la actividad de la fosfofructocinasa y la piruvato deshidrogenasa. La producción de glucosa por medio de la gluconeogénesis es una adaptación indispensable para la supervivencia durante el ayuno.

En la gluconeogénesis participan diversos sustratos como el lactato producido en la glucólisis anaerobia, el glicerol liberado de los triglicéridos, el acetoacetato formado a partir de los ácidos grasos libres y los aminoácidos; estos últimos constituyen el sustrato fundamental para la gluconeogénesis. Del músculo se liberan prácticamente todos los aminoácidos, pero la alanina y la glutamina son los fundamentales.

El hígado genera glucosa de la alanina, de manera más eficaz que a partir de otros aminoácidos. Durante períodos breves de ayuno, el músculo entra en estado catabólico y libera grandes cantidades de alanina que es captada por el hígado, en el cual se produce la glucosa necesaria para mantener los requerimientos cerebrales. Cuando el ayuno se prolonga durante más de 72 horas, ocurre una reducción en la utilización de glucosa, disminuyen los requerimientos del cerebro que entonces es capaz de captar y utilizar los cuerpos cetónicos, lo cual es proporcional a su concentración sanguínea.

La administración de glucosa a un paciente durante el ayuno, revierte las modificaciones metabólicas descritas, ya que el aporte de energía estimula la producción de insulina por el páncreas e inhibe la liberación de glucosa por el hígado, por lo que desaparecen las glucogenólisis y gluconeogénesis, a la vez que se estimula la captación periférica de glucosa, aminoácidos y otros nutrientes, principalmente por el músculo.

METABOLISMO DURANTE LA AGRESIÓN

La agresión o estrés, independiente de la causa (miedo, dolor, trauma, intervenciones quirúrgicas, sepsis, etc.),

provoca un cuadro metabólico particular, que pone a disposición del organismo grandes cantidades de energía con la finalidad de mantener la homeostasia. La causa más estudiada de estrés es la sepsis.

En la agresión, los requerimientos de glucosa son mucho mayores que en la inanición y puede no haber adaptación. La respuesta al estrés comienza en el sistema nervioso central (SNC) y comprende el eje simpático-adrenal, las hormonas, las citoquinas y las proteínas de fase aguda; estas reacciones mantienen elevados niveles de sustratos circulantes.

La agresión provoca estímulos nerviosos que alcanzan rápido al hipotálamo; este responde aumentando la liberación del factor liberador de corticotropina, al estimular la hipófisis para secretar ACTH, lo que incrementa la secreción de cortisol por la corteza adrenal. El factor estimulante de corticotropina (CRF) estimula también el sistema simpático y provoca la liberación de epinefrina por la médula adrenal y de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Las catecolaminas, junto con la estimulación hipotalámica, incrementan la liberación de hormona somatotrópica (STH), que puede formar parte de un sistema de control de retroalimentación; además, dichas catecolaminas producen hiperglicemia y aumentan la secreción de glucagón por estimulación de las células pancreáticas alfa. La insulina también se eleva en menor cuantía y reduce el cociente insulina/glucagón, lo que estimula la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la lipólisis (Fig. 4.20).

En situaciones de agresión también participan las citoquinas como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), que incrementan la síntesis de proteínas de fase aguda, provocan hiperinsulinemia y aumentan la liberación de hormonas contrarreguladoras (cortisol, catecolaminas y glucagón). La interleuquina 6 (IL-6) induce la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

En los pacientes que sufren agresión, especialmente sepsis, ocurre: hiperglicemia causada por resistencia periférica a la insulina; incremento de hormonas como catecolaminas, glucocorticoides y glucagón; aumento de la gluconeogénesis hepática y renal; así como reducción de la oxidación intracelular de glucosa. En estos pacientes aparece incremento de la lipólisis, con liberación de ácidos grasos y glicerol, de forma que los ácidos grasos pueden constituir la principal fuente de energía para muchas células del organismo. La producción de cuerpos cetónicos puede estar inhibida durante la agresión como causa de diversos mecanismos no bien conocidos.

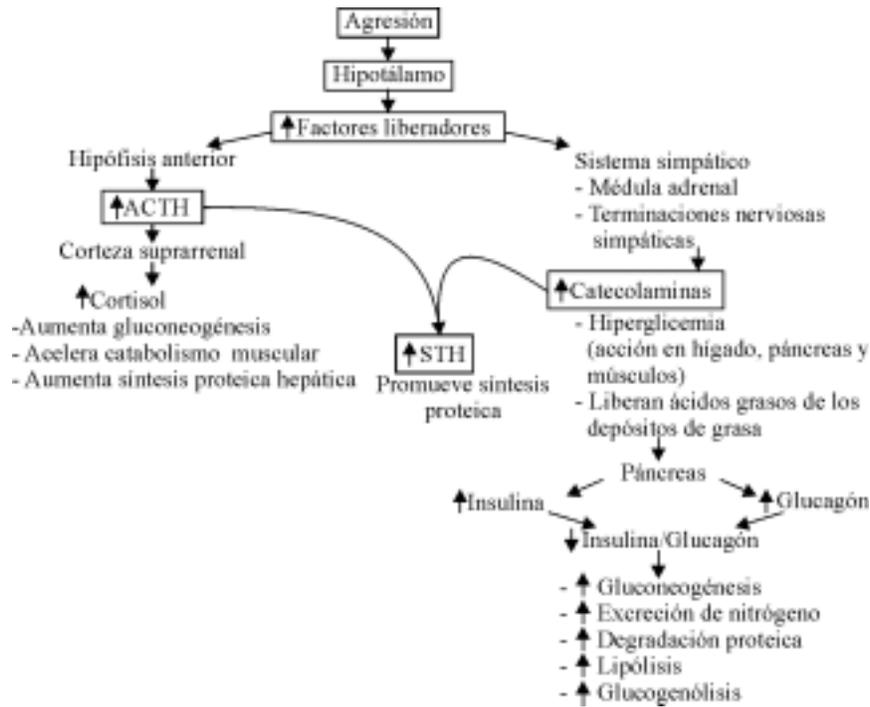


Fig. 4.20. Respuesta neuroendocrina.

Durante el estrés ocurre una importante proteólisis muscular con aumento de la producción y liberación de alanina, a partir de los aminoácidos de cadena ramificada, así como su captación acelerada por el hígado con aumento de la gluconeogénesis hepática. Parte de los aminoácidos derivados de la proteólisis del músculo se convierten en glucosa y el resto participa en la síntesis de nuevas proteínas hepáticas, lo que se evidencia por el aumento de los reactantes de fase aguda.

Cuando la agresión al organismo es de origen séptico y esta no es controlada de manera adecuada, comienza a aparecer incapacidad para la utilización efectiva de la glucosa, después se afecta la utilización de las grasas y cuerpos cetónicos y, por último, se altera la capacidad para emplear los aminoácidos como fuente de energía. Cuando debido a la proteólisis muscular se pierde más del 10 % de la masa celular del organismo, se comienzan a deteriorar sus principales funciones y la pérdida del 30 al 50 % de la masa celular causa la muerte.

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La utilización de la nutrición artificial ha generado la necesidad de contar con métodos efectivos para

evaluar el estado nutricional, los cuales pueden ser aplicados a los pacientes hospitalizados. En la actualidad no existe un método simple que defina la situación nutricional de un enfermo, por lo que se debe realizar un enfoque general que incluya una historia clínica cuidadosa, así como mediciones antropométricas o somáticas, todo asociado con estudios bioquímicos que aporten datos acerca de las proteínas orgánicas y del estado inmunitario del paciente.

El primer elemento que se debe tener en cuenta en la valoración nutricional es el examen clínico, ya que existen manifestaciones que nos pueden indicar o sugerir la presencia de malnutrición.

Existen cuadros de déficit de alimentos específicos muy bien definidos, pero se presentan con poca frecuencia, y se observan más a menudo síndromes clínicos combinados o parciales. Los síntomas o signos clásicos de malnutrición descritos son (Tabla 4.16):

- Marasmo o desnutrición proteicoenergética: es un cuadro que aparece de forma lenta durante el ayuno prolongado, sobre todo si se relaciona con una respuesta catabólica aumentada. El enfermo obtiene las calorías de sus reservas energéticas endógenas (tejidos muscular y grasa), con la consecuente pérdida de peso (adelgazamiento), desaparición de los depó-

Tabla 4.16. Características diferenciales de los síntomas y signos clásicos de desnutrición

Tipos de desnutrición	Marasmo	Kwashiorkor	Combinada
Masa muscular	Muy disminuida	Poco modificada	Disminuida
Proteínas viscerales	Poco modificadas	Muy disminuidas	Disminuidas
Edemas	Ausentes	Presentes	Presentes
Recuento de linfocitos	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Pruebas cutáneas	Anergia	Anergia	Anergia

sitos de grasa, disminución de la masa muscular, deterioro de la respuesta inmune (cuando el peso es menor que el 85 % del peso ideal), y con disminución del recuento total de linfocitos y alergia en las pruebas cutáneas.

- Kwashiorkor o desnutrición proteica: se desarrolla cuando existe déficit en el aporte proteico, pero no en las calorías, y se obtiene la energía a partir de los carbohidratos. La disminución de las reservas de proteínas se debe al aumento del catabolismo proteico. En estos pacientes, el peso puede estar reducido o conservado, ya que hay aumento del agua extracelular con retención de sal, edemas y, en ocasiones, ascitis y anasarca, todo causado por disminución de la concentración de las proteínas viscerales que están sintetizadas en el hígado, como la albúmina (más importante), la prealbúmina y la transferrina. El recuento total de linfocitos disminuye y no hay reacción a las pruebas cutáneas.
- Desnutrición combinada: es la forma más frecuente de desnutrición, en ella los enfermos comparten manifestaciones del marasmo y del kwashiorkor. Aparece cuando existen déficit nutricionales severos y prolongados, en los que disminuye tanto la masa muscular magra (tejido muscular) como las proteínas viscerales.
- Otros estados de desnutrición son: déficit de nutrientes determinados (electrolitos, minerales, oligoelementos y vitaminas) que pueden verse en forma aislada o combinados entre sí y, con frecuencia, se relacionan con los trastornos citados, por lo que sus manifestaciones clínicas quedan enmascaradas por ellos.

Para completar los hallazgos del examen clínico se han descrito técnicas que permiten evaluar datos cuantitativos de forma objetiva y comparable. Estas técnicas se pueden agrupar como mediciones antropométricas, bioquímicas (índices biológicos), estado de la respuesta inmune e índices de pronóstico nutricional.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

La tabla 4.17 muestra los parámetros, el cálculo y los valores normales de la medición antropométrica:

- Peso corporal: es una guía simple de la nutrición del paciente, aunque manifiesta la naturaleza de la pérdida hística; puede tener errores de interpretación cuando existe deshidratación o edemas. Como el conocimiento aislado de este parámetro es de poco valor, se han descrito diversas formas para evaluar sus modificaciones:

- Peso actual como porcentaje del peso ideal:

$$\% \text{ peso ideal} = \text{peso actual} \times 100 / \text{peso ideal}$$

Valores:

Normal: mayor que 90 %.

Desnutrición leve: entre 80 y 89 %.

Desnutrición moderada: entre 70 y 79 %.

Desnutrición severa: menor que 70 %.

- Peso actual como porcentaje del peso usual:

$$\% \text{ peso usual} = \text{peso actual} \times 100 / \text{peso usual}$$

Valores:

Normal: mayor que 95 %.

Desnutrición leve: entre 85 y 94 %.

Desnutrición moderada: entre 75 y 84 %.

Desnutrición severa: menor que 75 %.

- Peso corporal modificado o cambio de peso reciente:

$$\% \text{ peso corporal modificado} = (\text{peso habitual} - \text{peso actual}) \times 100 / \text{peso habitual}$$

La disminución de peso mayor que 10 % significa que existe desnutrición, pero también es motivo de preocupación cuando se presentan pérdidas menores de forma rápida.

- Espesor del pliegue cutáneo del tríceps (PCT): esta medición ofrece un estimado de la grasa subcutánea que es casi la mitad de la grasa del organismo. Se toma en el brazo no dominante (casi siempre el izquierdo)

Tabla 4.17. Cálculo de las mediciones antropométricas y valores normales

Medición	Cálculo	Valor normal (%)
Peso actual como % del peso ideal	Peso actual x 100 / peso ideal	> 90
Peso actual como % del peso usual	Peso actual x 100 / peso usual	> 95
Peso corporal modificado	(Peso usual – peso actual) x 100 / peso usual	> 80
Pliegue cutáneo tríceps	Medición actual x 100 / medición estándar	> 80
Circunferencia media	Medición actual x 100 / medición estándar	> 85
Masa muscular del brazo	CMB - 0,31416 x PCT	> 80
Talla corporal	Estatura (cm)/muñeca (cm)	H < 9,6 M < 9,9
Índice creatinina- estatura	Creatinina urinaria actual/creatinina urinaria ideal (según la tabla) x 100	> 80

con el paciente de pie o sentado, con el brazo colgando al lado del cuerpo; si el paciente está encamado, se pone el antebrazo flexionado por encima del tórax. La medición se realiza en el punto medio entre la apófisis del acromion y el olécranon en la cara posterior del brazo; el grosor se mide con un calibrador de Lange o de otro tipo, con el que se debe ejercer una presión de 10 g/mm³; se realizan tres mediciones y se utiliza el valor promedio. Los valores estándar son: 12,5 mm en el hombre y 16,5 mm en la mujer; la medición obtenida en el paciente se compara con el valor estándar mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ valor estándar} = \text{medición actual} \times 100 / \text{medición estándar}$$

Los valores superiores al 80 % indican que está conservado el tejido adiposo, y cuando son menores revelan pérdida de la grasa corporal. No es un índice útil para conocer el grado de desnutrición, ya que los cambios en la grasa subcutánea suceden de manera lenta.

- **Circunferencia media del brazo (CMB):** constituye un indicador de la masa del músculo esquelético. Se toma en la mitad del brazo en extensión, en el punto medio entre las apófisis del acromion y el olécranon. Los valores pueden compararse con tablas de percentiles o relacionarse con los valores estándar por la fórmula. Los valores estándar son 29,3 cm en el hombre y 28,5 cm en la mujer.

$$\% \text{ valor estándar} = \text{medición actual} \times 100 / \text{medición estándar}$$

El valor menor que 85 % indica desnutrición.

- **Masa muscular del brazo (MMB):** permite estimar la masa muscular corporal, lo que indica las reservas proteicas.

$$\text{MMB} = \text{CMB (cm)} - 0,31416 \times \text{PCT (mm)}$$

La medición actual se compara con los valores estándar, que son en el hombre de 25,3 cm y en la mujer de 23,2 cm.

$$\% \text{ valor estándar} = \text{medición actual} \times 100 / \text{medición estándar}$$

Los resultados mayores que 80 % evidencian una adecuada masa muscular, los inferiores indican déficit de la masa proteica.

- **Talla corporal (TC):** se obtiene mediante la división de la estatura (cm) entre la circunferencia de la muñeca (cm), al nivel de la apófisis estiloides.

$$\text{TC} = \text{estatura (cm)} / \text{circunferencia de la muñeca (cm)}$$

Valores en el hombre:

Normal: menor que 9,6.

Desnutrición leve: entre 9,6 y 10,4.

Desnutrición moderada: mayor que 10,4.

Valores en la mujer:

Normal: menor que 9,9.

Desnutrición leve: entre 9,9 y 10,9.

Desnutrición moderada: mayor que 10,9.

- **Índice creatinina-estatura (ICE):** es un estimado de la masa muscular, ya que la creatinina se forma solo en el músculo a partir de la creatina. En individuos con función renal normal es relativamente constante para un determinado peso y altura. Este índice se define como la relación entre la excreción urinaria de creatinina del paciente en 24 horas y la excreción urinaria esperada en un adulto normal de igual talla.

$$\text{ICE} = \text{creatinina urinaria actual} \times 100 / \text{creatinina urinaria ideal}$$

La creatinina urinaria ideal se obtiene a partir de tablas (Tabla 4.18).

Tabla 4.18. Creatinina urinaria ideal según sexo y talla

Hombres		Mujeres	
Talla (cm)	Creatinina (mg/dL)	Talla (cm)	Creatinina (mg/dL)
157,5	1 288	147,3	830
160,0	1 325	149,9	851
162,6	1 359	152,4	875
165,1	1 386	154,9	900
167,6	1 426	157,5	925
170,2	1 467	160,0	949
172,7	1 513	162,6	977
175,3	1 555	165,1	1 006
177,8	1 596	167,6	1 044
180,3	1 642	170,2	1 076
182,9	1 691	172,7	1 109
185,4	1 739	175,3	1 141
188,0	1 785	177,8	1 174
190,5	1 831	180,3	1 206
193,0	1 891	182,9	1 240

Los valores de ICE menores que 60 % evidencian una grave depleción de las proteínas somáticas, y los que se hallan entre 60 y 80 % dependen de una depleción moderada.

Las mediciones antropométricas pueden tener errores debidos a imprecisión en los métodos utilizados; algunos autores plantean que no existe una adecuada correlación entre estas mediciones y el nitrógeno corporal.

MEDICIONES BIOQUÍMICAS (ÍNDICES BIOLÓGICOS)

La tabla 4.19 expone la clasificación de la desnutrición y los valores normales según la medición bioquímica:

– Estimado de la masa de proteínas somáticas:

- Excreción de 3-metilhistidina (3-me-his) urinaria: la 3-metilhistidina se forma por la metilación de la histidina y se encuentra solo en la proteína miofibrilar del músculo; durante la desintegración muscular se libera de la actina y de la miosina, pero como no puede ser reutilizada para la síntesis proteica, se excreta sin cambios por la orina, lo cual proporciona un índice del catabolismo muscular. Cada gramo de proteína muscular libera 4,2 micromoles de 3-metilhistidina. Se han señalado valores de acuerdo con determinadas situaciones patológicas:

Ayuno simple <100 micromoles / 24 horas.

Cirugía electiva 130+ -20 micromoles / 24 horas.

Politrauma 200 + -20 micromoles / 24 horas.

Sepsis 450 + -50 micromoles / 24 horas

- Excreción urinaria de creatinina: la creatinina deriva del metabolismo de la creatina, y en pacientes con función renal normal su excreción evidencia la creatinina orgánica total; los valores normales en el hombre son de 23 mg/kg/día y en la mujer de 18 mg/kg/día. Estos valores pueden variar en relación con la función renal y los cambios en el ingreso nutricional.

– Estimado de la masa de proteínas viscerales: se miden las proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado:

- Albúmina: es la proteína más importante elaborada por el hígado; mantiene la presión oncótica del plasma y contribuye al transporte de diversas sustancias; no es buen indicador de desnutrición, ya que tiene una vida media larga (entre 16 y 21 días) y sus concentraciones disminuyen y se recuperan de forma muy lenta durante los cambios del estado nutricional.

Valores:

Normal: 35 g/L.

Depleción leve: entre 30 y 34 g/L.

Depleción moderada: entre 25 y 29 g/L.

Depleción grave: menor que 25 g/L.

Cuando la albúmina es inferior a 28 g/L aparecen edemas a causa del descenso de la presión oncótica del plasma.

- Prealbúmina: es una proteína que participa en el transporte de tiroxina. Tiene una vida media de dos días y un pequeño fondo común en el organismo, que disminuye rápido ante cualquier demanda repentina para

Tabla 4.19. Valores normales y clasificación de la desnutrición según las mediciones bioquímicas

Parámetros	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
Albúmina g/L	>35	35 a 30	25 a 30	<25
Prealbúmina (mg/dL)	15 a 30	10 a 15	5 a 10	<5
Transferrina (mg/dL)	250 a 400	150 a 250	100 a 150	<100
Fibronectina (mcg/mL)	320 a 360	230 a 319	220 a 229	< 200

la síntesis proteica, como sucede en los casos de traumatismos o infección aguda. Tiene utilidad como índice nutricional en períodos cortos.

Valores:

Normal: entre 15 y 30 mg/dL.

Depleción leve: entre 10 y 14 mg/dL.

Depleción moderada: entre 5 y 9 mg/dL.

Depleción grave: menor que 5 mg/dL.

- **Transferrina (TFN):** es una betaglobulina sintetizada en el hígado, que conjuga el hierro plasmático. Su semidesintegración (vida media) sérica varía de 8 a 10 días; pertenece al grupo de las proteínas reactivas de la fase aguda, y evidencia con mayor precisión los cambios agudos en las proteínas viscerales (depleción y repleción), debido a la vida media corta y el fondo común pequeño. Puede medirse mediante la inmunodifusión radial o calcularse a partir de la capacidad total de fijación del hierro (TIBC) por la fórmula siguiente:

$$TFN = (0,8 \times TIBC) - 43$$

Valores:

Normal: entre 250 y 400 mg/dL.

Depleción leve: entre 150 y 250 mg/dL.

Depleción moderada: entre 100 y 150 mg/dL.

Depleción severa: menor que 100 mg/dL.

- **Proteína que une retinol:** es una proteína específica para transportar el alcohol de la vitamina A; está unida a la prealbúmina; es filtrada por el glomérulo y eliminada por el riñón, por lo que se eleva cuando existe enfermedad renal. Constituye un índice sensible de desnutrición subclínica y de respuesta a la nutrición, ya que su semidesintegración es de 10 a 12 horas.

Valor normal: de 2,6 a 7 mg/dL.

- **Fibronectina:** resulta una proteína con vida media menor que 2 días. Se considera con mayor valor que el resto de las proteínas y también se utiliza en el seguimiento del enfermo.

Valores:

Normal: de 320 a 360 μ g/dL.

Depleción leve: de 230 a 319 μ g/dL.

Depleción moderada: de 200 a 229 μ g/dL.

Depleción severa: menor que 200 μ g/dL.

Los valores menores que 200 μ g/dL se asocian con mayor mortalidad.

Las técnicas de medición de las proteínas viscerales no ofrecen exactitud en cuanto al estado nutricional, ya que están influenciadas por factores adicionales a la desnutrición. Se señala que existe buena relación entre la depleción de albúmina, transferrina y fibronectina, con el aumento de la morbilidad y mortalidad, retardo en la cicatrización y disminución de la resistencia a la infección.

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

La función inmune está reducida en la malnutrición, lo que se asocia con el aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas.

- **Recuento total de linfocitos (RTL):** su disminución se relaciona con la depresión de la inmunidad celular.

$$RTL = \% \text{ linfocitos} \times \text{total de leucocitos} / 100$$

Valores:

Normal: mayor que 2 000/mm³.

Déficit inmunológico leve: de 2 000 a 1 200/mm³.

Déficit inmunológico moderado: de 1 200 a 800/mm³.

Déficit inmunológico grave: menor que 800/mm³.

- **Pruebas cutáneas:** constituyen un indicador del estado de la inmunidad mediada por células; para realizarlas se utilizan antígenos como el derivado proteínico purificado (PPD), candida, paperas, histoplasma, tricofitos y estreptoquinasa-estreptodornasa. Se practican habones intradérmicos, con 0,1 mL de cada uno de los antígenos, en la cara anterior del antebrazo, de forma escalonada, para facilitar la lectura que se debe realizar de las 24 a 48 horas.

Valores:

Positivo o reactivo: habón mayor que 5 mm.

Negativo o no reactivo: habón menor que 5 mm.

Se considera que un individuo es inmunocompetente cuando tiene una respuesta positiva (mayor que 5 mm) a dos o más antígenos. Se define como anergia cuando todas las reacciones son negativas. Estas pruebas tienen menor valor en pacientes con cáncer, cirróticos o que utilizan fármacos inmunosupresores, ya que pueden ser incompetentes desde el punto de vista inmunológico, aunque tengan un adecuado estado nutricional.

ÍNDICES DE PRONÓSTICO NUTRICIONAL (IPN)

Estos tratan de establecer una relación entre el estado nutricional evaluado por parámetros objetivos (mediciones antropométricas, bioquímicas o del estado inmunitario) y la morbilidad y mortalidad. Este índice fue descrito por Buzby, al considerar los elementos siguientes:

$$\text{IPN} = 158 - 16,6 (\text{Alb}) - 0,78 (\text{PCT}) - 0,20 (\text{TFN}) - 5,8 (\text{DH})$$

donde: Alb: albúmina sérica (g/L)

PCT: pliegue cutáneo del tríceps (mm).

TFN: transferrina sérica (mg/dL).

DH: respuesta de hipersensibilidad retardada:

– No reactiva = 0

– Induración menor que 5 mm = 1

– Induración mayor que 5 mm = 2

El resultado indica las probabilidades de que ocurran complicaciones debido a la desnutrición, la más relevante es la sepsis.

Sobre la base de este índice varios autores han aplicado métodos de análisis de regresión lineal múltiple, mediante dos o tres variables que muestran buena correlación con complicaciones graves y la mortalidad, con lo que se generan diversos índices, el más útil en nuestro medio es el siguiente:

$$\text{IPN} (\text{alb}-\text{DH}) = 55 - 10,2 (\text{Alb}) - 9 (\text{DH})$$

La DH se utiliza como la respuesta cutánea a cinco antígenos, gradado en 1 cuando es normal y 0 cuando existe anergia.

Los valores relacionados con el aumento de las complicaciones son los siguientes:

– IPN (Buzby) mayor que 40.

– IPN (Alb-DH) mayor que 18.

GASTO ENERGÉTICO

Los organismos vivos necesitan energía para realizar actividades biológicas como la síntesis de material celular, el transporte de sustancias contra gradiente de concentración, la contracción muscular y la producción de calor necesaria para mantener la temperatura corporal. Los nutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) son la fuente energética fundamental al transformarse a través de diversas vías metabólicas. Cuando el ingreso energético excede el consumo, se almacena energía, lo que implica aumento de peso; lo contrario sucede cuando el gasto de energía supera el ingreso, el déficit es sustituido por las reservas del organismo y ocurre el adelgazamiento.

Gasto energético basal (GEB). Se conoce también como gasto metabólico basal (GMB) o índice metabólico basal (IMB). El GEB es la producción de energía por unidad de tiempo en condiciones basales, que se define como reposo físico y mental, poco después del despertar, en estado posabsortivo (alrededor de 12 horas después de la última comida) y en situación termoestable (de 18 a 26 °C). Este es el gasto energético mínimo para realizar el trabajo fisiológico. El hígado, cerebro, corazón y riñón consumen del 60 al 70 % del GEB, aunque les corresponde solo del 5 al 6 % del peso corporal, lo que evidencia su elevada actividad metabólica. En contraste, los músculos constituyen el 40 % del peso corporal y solo utilizan el 18 % del GEB, según la actividad de los músculos respiratorios y los necesarios para mantener la posición. El GEB depende de procesos celulares como la bomba de iones, la síntesis y degradación de constituyentes celulares, el escape de protones a través de la membrana mitocondrial y la contracción de los músculos respiratorios y miocardio.

El GEB oscila generalmente entre 1 500 y 1 800 kcal/día, puede predecirse por varios métodos:

– Uso de nomogramas:

Peso en kg	50	55	60	65	70	75	80
Kcal/día	1 316	1 411	1 509	1 602	1 697	1 784	1 872

– Fórmula de Harris-Benedict: fue enunciada en 1919 al tomar en cuenta variables como el sexo, el peso, la estatura y la edad.

$$\text{GEB (hombres)} = 66,5 + 13,75 (\text{P}) + 5 (\text{A}) - 6,75 (\text{E})$$

$$\text{GEB (mujeres)} = 65,5 + 9,56 (\text{P}) + 1,84 (\text{A}) - 4,7 (\text{E})$$

donde: P: peso en kg

A: estatura en centímetro

E: edad en años

El GEB se obtiene en kcal/kg. Esta fórmula tiene la ventaja de la rapidez del cálculo matemático y las escasas dificultades de su aplicación, aunque en su uso se han señalado errores hasta del 30 % del total de calorías.

Gasto energético en reposo (GER). Es el gasto energético tomado en condiciones ambientales. La diferencia entre el GEB y el GER se debe a la acción dinámica específica de los alimentos o respuesta termogénica, que es el aumento del gasto energético provocado por la propia nutrición. El GER es igual al GEB incrementado en el 10 %.

Gasto energético total (GET). Es el aporte calórico que se debe administrar para conservar el peso corporal. Se obtiene habitualmente a partir del GEB, y se considera además el grado de catabolismo asociado con la enfermedad o lesión; se han descrito diferentes formas de obtención:

- En 1975, Rutten planteó que el GET se podía obtener mediante el producto del GEB por 1,75.

$$GET = GEB \times 1,75$$

Esta fórmula es poco segura, ya que no refleja de manera adecuada la participación de la actividad física de los pacientes, ni el incremento ante las situaciones de estrés.

- Long, en 1979, realizó una modificación de la fórmula anterior, tomó en consideración las deficiencias de esta.

$$GET = GEB \times \text{factor actividad} \times \text{factor estrés}$$

El factor actividad (FA) se corresponde con el grado de movilización del individuo; en los enfermos graves se considera de 1,20 en el paciente encamado (aumento del 20 % sobre el GEB) y de 1,30 en los que se levantan del lecho. Hay autores que utilizan como promedio 1,25 en todas las situaciones.

Este factor no se tiene en cuenta en pacientes paralizados o que se mantienen con relajación muscular y respiran con un equipo de ventilación. En los individuos que deambulan o ejercen otras actividades hay que utilizar tablas que relacionan el GE con el tipo de actividad.

El factor estrés o agresión (FE) es la corrección del GE para los diferentes estados afectados; se obtiene a partir de tablas que se han creado al efecto. La tabla 4.20 describe la utilizada en nuestro centro.

Otra vía para obtener el GET es la calorimetría indirecta, que determina la cantidad de energía perdida, como calor, por el enfermo. Con este método se mide la suma del gasto energético de todas las células metabólicamente activas en el cuerpo, lo que es igual al GET.

Tabla 4.20. Factores de corrección ante el estrés patológico sobre el GEB

Estado patológico	Factor agresión
Ayuno moderado	0,85 a 1,00
Posoperatorio no complicado	1,00 a 1,05
Fiebre (*)	1,10 a 1,13
Peritonitis	1,05 a 1,25
ARDS	1,20
Fractura de huesos largos	1,15 a 1,30
Infección:	
Ligera	1,20
Moderada	1,30
Severa	1,50 a 1,60
Traumatismo craneal	1,60
Quemaduras	
de 10 a 30 % superficie corporal	1,50
de 30 a 50 % superficie corporal	1,75
50 % superficie corporal	2,00

* El incremento ocurre por cada grado centígrado de temperatura por encima de 37 °C mantenido durante 24 horas.

Cada nutriente tiene características de combustión relacionadas con su estructura química (Tabla 4.21).

Para realizar el cálculo del GET por este método, se necesita tener conocimiento de la concentración de O₂ inspirado (FiO₂) y espirado (FEO₂), de las fracciones espirada e inspirada de CO₂ (FECO₂ y FiCO₂, respectivamente) y del volumen minuto inspirado y espirado (VMi y VMe), la producción de CO₂ (VCO₂) y el cociente respiratorio (RQ), mediante las fórmulas siguientes:

$$VO_2 \text{ (L/día)} = FiO_2 \times VMi - FEO_2 \times VMe$$

$$VCO_2 \text{ (L/día)} = FECO_2 \times VMe - FiCO_2 \times VMi$$

Con el uso de los parámetros señalados se ha descrito la fórmula de Weir, que permite el cálculo del GET con tres niveles de exactitud.

Solo mediante la utilización del VO₂ por la fórmula $GET = 4,83 \times VO_2$, se logra un estimado del gasto energético con una exactitud mínima. La utilización simultánea del VO₂ y VCO₂ aumenta el nivel de exactitud y permite el cálculo del:

$$RQ \text{ (GET} = 3,9 \times VO_2 + 1,1 \times VCO_2 \text{)}$$

Por último, la incorporación del factor metabólico de las proteínas complementa la valoración de la producción y consumo de gases en sangre, lo que permite mayor exactitud y determinar la oxidación de cada nutriente por separado ($GET = 3,94 \times VO_2 + 1,1 \times VCO_2 - 2,17 \times No$, donde No es el nitrógeno urinario). Se ha encontrado que la exclusión del No genera un error en el GET menor que el 25 %.

La determinación del cociente respiratorio (RQ) tiene valor para la determinación de los nutrientes que

Tabla 4.21. Valor energético para diferentes nutrientes

Nutriente	Kcal/g*	VCO ₂ (L/g)**	VO ₂ (L/g)***	RQ****	Valor calórico por litro de O ₂
Carbohidratos monosacáridos	3,75	0,75	0,75	1	5
Carbohidratos polisacáridos	4,30	0,83	0,83	1	5
Proteínas	4,20	0,75	0,94	0,80	4,5
Grasas	9,30	1,39	1,96	0,71	4,7
Etanol	7,10	0,98	1,46	0,67	4,9
Dieta ordinaria	-	-	-	0,82	4,8

* Kcal/g : kilocalorías por gramo.

*** VO₂ : consumo de oxígeno.** VCO₂ : producción de dióxido de carbono.**** RQ: cociente respiratorio (relación entre VCO₂ y VO₂).

son oxidados fundamentalmente. El RQ no proteico fisiológico oscila de 0,71 a 1,2, lo cual indica la oxidación de grasas y carbohidratos; cuando está alrededor de 0,7 solo depende de la oxidación de grasas, si está alrededor de 1 indica que solo se oxidan carbohidratos, y cuando es mayor que 1, sugiere que el suministro de carbohidratos es excesivo y se está produciendo lipogénesis.

Las dificultades de este último método radican en que el VO₂ y la VCO₂ varían de un momento a otro, por lo que en la actividad se utilizan computadoras metabólicas que procesan y analizan los datos minuto a minuto, para obtener el promedio de las 24 horas.

REQUERIMIENTOS DE NUTRIENTES

Las necesidades de energía y de los diferentes principios inmediatos, así como de las vitaminas, los minerales y el agua varían en el paciente en estado crítico e hipercatabólico, en relación con el individuo normal.

Requerimientos de energía. Las necesidades energéticas del paciente equivalen al GET y determinan el aporte calórico que se debe suministrar al enfermo para conservar el peso corporal. Si el objetivo perseguido es lograr anabolismo y aumento de peso, se debe añadir 1 000 kcal al valor calculado, con lo que se obtiene un incremento de peso aproximado de 1 kg o 2 libras por semana.

Los pacientes normometabólicos deben recibir al menos el 25 % del GET, como carbohidratos para ahorrar proteínas. Los pacientes estresados tienen requerimientos aumentados de carbohidratos, para ahorrar proteínas y mantener los depósitos hísticos de alta energía, por lo que deben recibir al menos el 50 % del GET como carbohidratos. Cuando se utilizan los carbohidratos como única fuente de energía, las necesidades son alrededor

de 500 g diarios, sin sobrepasar los 650 g/día. El total de carbohidratos que se debe aportar puede calcularse a razón de 2 g/kg/día en el paciente en estado basal y de 4 a 6 g/kg/día.

El uso de un aporte calórico elevado, basado exclusivamente en carbohidratos, puede desarrollar deficiencia de ácidos grasos esenciales, disfunción hepática con aumento de las enzimas, inhibición de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, disminución de la producción de surfactante pulmonar y aumento en la producción de CO₂.

Para evitar los problemas causados por el uso de carbohidratos como única fuente de energía, se ha recomendado asociar las grasas, las cuales tienen múltiples funciones, pues además de proporcionar combustible metabólico conformando una reserva de energía en los adipocitos, forman fosfolípidos que participan en la membrana celular y actúan como moduladores intracelulares (prostaglandinas). Los lípidos pueden ser utilizados dos veces por semanas, con la finalidad de aportar ácidos grasos esenciales (ácido linoleico), o administrarse como fuente energética con lo que aportan parte de las calorías calculadas. En estado basal se ha estimado que las necesidades de grasas son de 1 a 2 g/kg/día, las que aumentan en el hipercatabolismo hasta 3 a 5 g/kg/día.

La proporción de carbohidratos y grasas que se deben administrar varía según el criterio de diferentes autores y la enfermedad del paciente:

% carbohidratos	% grasas
100	---
80	20
75	25
70	30
60	40
50	50
60	40

Existen autores que recomiendan no utilizar más del 60 % de las calorías no proteicas como grasas, al señalar que no se debe pasar de 100 g/día, aunque hay quienes describen un aporte seguro hasta el 75 % del GET.

Las emulsiones grasas no son bien toleradas en algunas situaciones clínicas, como la sepsis por gram negativos, la hiperbilirrubinemia del recién nacido y las enfermedades del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos.

En la década del 60 se comienzan a publicar trabajos que diferencian los triglicéridos de cadena larga (LCT) de los triglicéridos de cadena media (MCT), que destacan la utilidad de estos últimos, porque tienen alto valor calórico con aclaramiento y metabolismo similares a la glucosa.

Las emulsiones de LCT contienen ácidos grasos con cadena de 12 a 24 carbonos y en la luz intestinal sufren hidrólisis a ácidos grasos y glicerol, que son reesterificados después de ser absorbidos para formar nuevamente triglicéridos que se unen a proteínas y fosfolípidos, constituyendo los quilomicrones, que entran al sistema linfático y después pasan a la sangre para ser distribuidos a los tejidos.

Los MCT contienen ácidos grasos con cadena de 6 a 12 carbonos, fundamentalmente ácido octanoico, esterificados al colesterol; su hidrólisis en el intestino es cinco veces más rápida que los LCT (aunque algunos autores señalan que no necesitan hidrolizarse para ser absorbidos) y sus ácidos grasos libres se absorben dos veces más rápido, por lo que pasan directamente a la vena porta, y de ahí son transportados al hígado y a otros tejidos en forma de ácidos grasos libres, o unidos a la albúmina. Tienen la ventaja de no almacenarse en forma de grasa en el interior del organismo y se oxidan rápido y completamente.

La utilización de los LCT como fuente única de grasas produce depósito de lípidos en el corazón, riñones y pulmones, esto se debe a que se oxidan menos del 10 %, y el resto se almacena en forma de grasas neutras.

El uso de los MCT solos libera más calorías, aunque lo hacen con mayor rapidez que los LCT, y se asocian con disminución de la infiltración grasa, pero no previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales. En la actualidad se considera más ventajoso la combinación de LCT y MCT, por lo que se recomiendan las soluciones de LCT con 25 a 50 % de MCT. En la nutrición entérica, los MCT deben introducirse en pequeñas cantidades, aumentando gradualmente hasta alcanzar un aporte diario de 50 a 100 g.

Los MCT son cetogénicos, por lo que están contraindicados en pacientes diabéticos o aquellos con cetosis y acidosis, en los que la capacidad de los tejidos extrahepáticos, para utilizar los cuerpos cetónicos, está saturada; tampoco deben ser utilizados en pacientes con cirrosis hepática, pues los ácidos grasos de cadena media se metabolizan en el hígado y cuando hay reducción de la masa de células hepáticas funcionantes, se acumula el ácido octanoico, por lo que pueden aparecer síntomas similares a la encefalopatía hepática.

Requerimientos de proteínas. En el organismo existe normalmente una pérdida obligada de proteínas como causa del recambio de la síntesis y degradación de las proteínas corporales. Las principales pérdidas proteicas ocurren por la orina y las heces fecales, estas últimas debidas a las secreciones intestinales y la desecamación celular; además, hay pérdidas mínimas por la piel y, en la mujer, durante la menstruación.

En los individuos sanos se mantiene un equilibrio de nitrógeno positivo cuando se aporta una proporción de calorías no proteicas por cada gramo de nitrógeno, entre 300 y 350/1 (el 7 % del GET). En los pacientes en estado crítico e hipercatabólico existe un aumento en la eliminación urinaria de nitrógeno, por lo que se necesita mayor cantidad de proteínas en relación con el total de calorías, ya que las proteínas deben comprender alrededor del 10 al 20 % del GET; en esta situación se debe mantener una relación de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno de 100 a 150/1, aunque en la actualidad se considera que en los pacientes sépticos esta relación debe ser de 80 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno.

Los requerimientos proteicos se pueden calcular de las formas siguientes:

- Aporte del 10 al 20 % del GET en forma de proteínas: es necesario recordar que cada gramo de proteínas aporta 4 kcal, y cada 6,25 g de proteínas se libera 1 g de nitrógeno (1 g de proteína equivale a 0,16 g de nitrógeno).
- Utilización de tablas que señalan las pérdidas diarias de nitrógeno en diversas situaciones clínicas (la reposición debe ser igual a las pérdidas):
 - Ayuno agudo: 10 g/día.
 - Colectomía: 10 g/día.
 - Cirugía mayor: 20 g/día.
 - Peritonitis: 30 g/día.
 - Sepsis: 30 g/día.
 - Quemaduras: 40 g/día.

El anabolismo casi siempre está limitado a una ganancia de 3 a 8 g de nitrógeno por día, por lo que las pérdidas hísticas no se recuperan fácilmente.

- Uso de la urea en orina de 24 horas: la excreción de nitrógeno en la orina es el producto final del desdoblamiento proteico para obtener energía, pues los requerimientos de proteínas se pueden determinar mediante el cálculo de las pérdidas diarias de nitrógeno, a partir de la eliminación de la urea en orina de 24 horas. Para el cálculo adecuado de la excreción de nitrógeno se debe mantener una dieta constante durante 24 a 48 horas antes.

Urea en orina de 24 horas (g/24 horas) = volumen de orina (L/24 horas) × urea en orina (g/L)

La molécula de urea no está compuesta en su totalidad por nitrógeno y para obtener la cantidad real de nitrógeno que contiene es necesario dividirla por 2,14.

Nitrógeno ureico urinario (NUU) (g/24 horas) = urea en orina de 24 horas (g/24 horas)/2,14

El NUU representa el 80 % del total de las pérdidas urinarias de nitrógeno (nitrógeno urinario total o NUT). Este último se puede calcular cuando se añade al NUU el 20 % de él mismo.

(NUT = NUU + 20 % NUU); multiplicando el NUU por 1,2 (NUT = NUU × 1,2) o dividiéndolo por 0,8 (NUT = NUU / 0,8).

Al valor obtenido se le deben adicionar de 2 a 4 g debidos a las pérdidas cutáneas y por las heces, aunque estos valores pueden ser mayores en enfermos con diarreas, quemaduras, heridas extensas o dermatitis exfoliativa difusa.

- Cálculo a partir del GET mediante la relación deseada de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno. Gramos de nitrógeno deseados = GET relación calorías no proteicas / gramos de nitrógeno

Al utilizar aminoácidos como fuente de nitrógeno se deben tener en cuenta algunas medidas que permiten su mejor aprovechamiento:

- Reponer el total del nitrógeno perdido.
- Aportar, como mínimo, el 20 % de aminoácidos esenciales.
- Proporcionar una relación de aminoácidos esenciales/aminoácidos totales de 1/1 a 1/3.
- Facilitar una relación de aminoácidos esenciales por gramo de nitrógeno de 3,28.
- En la solución nutricional deben estar presentes todos los aminoácidos esenciales y vestigios de los no esenciales.

Requerimientos de agua. Al igual que ocurre con otros nutrientes, se ha determinado que las necesidades de agua varían según el estado clínico del paciente; en estado basal son de 25 a 35 mL/kg/día, que se incrementan durante el estado hipercatabólico hasta 50 a 70 mL/kg/día.

Múltiples factores modifican las pérdidas de agua, entre los que se encuentran las dietas con alto contenido proteico, la fiebre, la poliuria, los vómitos y la insuficiencia renal. Es recomendable suministrar 1 mL de agua por cada kcal aportada; además, se debe recordar que antes de utilizar elevados volúmenes de líquidos, es necesario valorar las funciones cardíaca y renal del enfermo.

Requerimientos de vitaminas. Las vitaminas son imprescindibles durante la nutrición, ya que participan en el metabolismo proteico, en la extracción de energía a partir de los carbohidratos y las grasas, así como en la síntesis hística. Sus necesidades no están bien establecidas, aunque en diferentes investigaciones estas se han determinado en estado basal, que pueden triplicarse o quintuplicarse en estados hipercatabólicos.

Los requerimientos de vitaminas pueden estar afectados por cambios en la dieta; el uso de algunos medicamentos; los procesos patológicos como la malnutrición, la sepsis y los traumatismos; y la nutrición artificial, fundamentalmente la parenteral. Un ingreso insuficiente o marginal en estas situaciones puede provocar una deficiencia vitamínica.

Las vitaminas se clasifican en liposolubles e hidrosolubles; el déficit de estas últimas ocurre con más facilidad, ya que las liposolubles se almacenan en el organismo y tienen un recambio lento (Tabla 4.22).

Las vitaminas hidrosolubles se deben suministrar diariamente. La vitamina B₁₂ se usa al inicio dos o tres veces por semana y después con mayor intervalo. Las vitaminas liposolubles se deben administrar una vez por semana y la vitamina K, dos veces a la semana.

Requerimientos de electrolitos, minerales y oligoelementos. Estas sustancias participan en múltiples funciones celulares y en variados sistemas enzimáticos. Se conocen sus necesidades en estado basal y se considera que estas aumentan en los estados hipercatabólicos (Tabla 4.23).

Cuando no se tienen soluciones con oligoelementos, estos pueden ser aportados mediante transfusiones de plasma administradas semanalmente o dos veces a la semana.

Tabla 4.22. Necesidades diarias de vitaminas

Vitamina	Necesidades diarias
Liposolubles	
A (retinol)	500 UI
D (calciferol)	400 UI
E (tocoferol)	30 UI
K	15 mg
Hidrosolubles	
B1 (tiamina)	1,1 a 1,5 mg (0,5 mg/1000 kcal)
B2 (riboflavina)	1,2 a 1,7 mg
B3 (ácido pantoténico)	4 a 7 mg
B6 (piridoxina)	1,8 a 2,2 mg
Niacina	13 a 18 mg
Ácido fólico	0,4 mg
B12 (cianocobalamina)	5,6 µg
Biotina	100 a 200 µg
C (ácido ascórbico)	50 a 60 mg

Tabla 4.23. Necesidades diarias de electrolitos y oligoelementos

Electrolitos	Necesidades diarias
Sodio (Na ⁺)	1 a 2 mEq/kg
Cloro (Cl ⁻)	1 a 2 mEq/kg
Potasio (K ⁺)	0,9 a 1,2 mEq/kg
Calcio (Ca ⁺⁺)	5 mEq/kg
Fósforo (P ⁻)	2 mmol/kg
Magnesio (Mg ⁺⁺)	0,3 mEq/kg
Hierro (Fe ⁺⁺)	10 a 10 mg
Zinc (Zn)	20 µg
Cobalto (Co)	70 µg
Iodo (I)	25 µg
Cobre (Cu)	11 µg
Manganeso (Mn)	20 µg
Flúor (F)	1,5 a 4 mg
Cromo (Cr)	50 a 200 µg
Selenio (Se)	20 a 200 µg
Molibdeno (Mo)	150 a 500 µg

NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Nos referimos a la nutrición artificial cuando los suministros de nutrientes al organismo no están constituidos por los alimentos habituales de la dieta, son administrados por vías diferentes a las habituales o cuando se presentan ambas circunstancias. La nutrición artificial no es una forma primaria de tratamiento, pero es un elemento de gran importancia en la atención integral del enfermo en estado crítico, debido a que la aparición de un déficit nutricional puede interactuar con la enfermedad, y prolongar el proceso de recuperación o impedir la sobrevivencia.

Los objetivos de la nutrición artificial son:

- Disminuir el catabolismo y favorecer el anabolismo.
- Estimular el desarrollo de los mecanismos de defensa.
- Mejorar los procesos de cicatrización.
- Mantener o recuperar la masa y función muscular.
- Lograr una presión oncótica que evite la formación de edemas.
- Promover la recuperación.
- Disminuir la morbilidad y mortalidad, y el tiempo de convalecencia.

Las vías de administración son:

- Vía enteral (nutrición enteral).
- Vía parenteral (nutrición parenteral).

NUTRICIÓN ENTERAL

Definición. Constituye la modalidad terapéutica en la cual los nutrientes son administrados en el tracto gastrointestinal para su absorción y asimilación; es la vía óptima para suministrar los nutrientes, ya que es más fisiológica, mantiene la integridad de la mucosa intestinal y presenta menos complicaciones. Durante la evolución de las enfermedades críticas, el intestino se mantiene inactivo casi siempre, pues con frecuencia existe íleo u otros problemas que impiden la alimentación y hacen necesaria la realización de aspiraciones nasogástricas.

En la actualidad se ha demostrado que el intestino, además de la función de digestión y absorción de los nutrientes, forma parte de una barrera para la flora enteral, lo cual impide la invasión del huésped por microorganismos o sus toxinas. Los pacientes que no reciben alimentos o nutrientes mediante el tubo digestivo, sufren afección de la mucosa intestinal con aumento de su permeabilidad, lo que permite el paso de gérmenes y sus productos al torrente sanguíneo, y causa hipermetabolismo crónico y disfunción múltiple de órganos.

La nutrición enteral tiene las ventajas siguientes:

- Menor costo.
- Segura y eficaz durante períodos prolongados.
- Menor incidencia de complicaciones (suprime las complicaciones del catéter venoso central).
- Tiene efectos fisiológicos positivos:
 - Conserva la integridad de la mucosa intestinal por el suministro intraluminal de nutrientes.
 - Conserva la secuencia del metabolismo intestinal y hepático antes del paso de los nutrientes a la

circulación (digestión, absorción, interacción hormona-substrato).

- Favorece la producción de IgA secretora.
- Disminuye la respuesta metabólica al estrés.

Indicaciones. Casi siempre se considera que este tipo de nutrición está indicada en pacientes malnutridos, para mejorar su estado nutricional, y en aquellos que su ingesta oral es inadecuada, pero su tubo digestivo es funcionante. Hoy se conoce que en el tracto gastrointestinal (TGI) se produce íleo, principalmente al nivel del estómago y colon, mientras que el intestino delgado está casi siempre funcionante, incluso, con determinado grado de parálisis intestinal mantiene una capacidad de absorción suficiente si se aportan de 25 a 69 mL/hora en el yeyuno superior.

Las indicaciones de la nutrición enteral se clasifican en cuatro grandes grupos:

– Pacientes con TGI no afectado, pero que no son capaces de ingerir los alimentos necesarios:

- Afecciones del sistema nervioso:

Enfermedades desmielinizantes.
Enfermedades cerebrovasculares.
Neoplasias del sistema nervioso.
Traumatismos craneoencefálicos.
Meningitis y encefalitis.
Depresión psicógena.

- Estados hipermetabólicos:

Quemados.
Sepsis.
Politraumatizados.
Cirugía mayor torácica o abdominal.

- Otras:

Insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática.
Preparación preoperatoria.

– Pacientes con acceso comprometido al TGI, pero con adecuada digestión y absorción:

- Lesiones faciales y mandibulares.
- Neoplasias de la boca, la hipofarínge y el esófago.
- Trastornos de la deglución.
- Obstrucción intestinal alta (síndrome pilórico).

– Pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales del TGI:

- Obstrucción intestinal parcial crónica.
- Retraso en el vaciamiento gástrico.

- Fístulas intestinales.
- Síndrome del intestino corto.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
- Peritonitis.

– Pacientes con anormalidades metabólicas de la función intestinal:

- Síndrome de malabsorción.
- Alergias alimentarias.
- Enteritis por radiación.
- Enteritis por quimioterapia.
- Síndrome del asa ciega.

Técnicas para el acceso al TGI:

– Técnicas a la cabecera del enfermo (no invasivas): se utilizan en la nutrición enteral de corta duración. Comprende:

- Sondaje nasogástrico.
- Sondaje nasoduodenal.
- Sondaje nasoyeyunal.

– Técnicas quirúrgicas o invasivas: se deben considerar cuando se requiere un soporte nutricional de larga duración. Comprende:

- Faringostomía cervical.
- Esofagostomía.
- Gastrostomía.
- Duodenostomía.
- Yeyunostomía.

Tipos de sonda:

– Sondas nasogástricas: son las más utilizadas, pues se colocan con facilidad.

– Sondas nasoenterales: pueden ser nasoduodenales o nasoyeyunales, son más largas que las sondas nasogástricas, casi siempre tienen un peso en el extremo distal, que les permite pasar del estómago al intestino con ayuda del peristaltismo intestinal.

– Sondas de enterostomía: de este tipo hay diversidad de sondas que pueden utilizarse en gastrostomías, duodenostomías y yeyunostomías. En la actualidad se fabrican catéteres para nutrición yeyunal, que pueden colocarse mediante endoscopia o por técnicas con aguja.

Las sondas de goma o plástico que se utilizan en las vías nasogástrica o nasoentérica tienen el inconveniente de provocar faringitis, otitis e incompetencia del esfínter esofágico inferior, lo que aumenta el

riesgo de reflujo y aspiración pulmonar. Se han creado tubos flexibles y finos de poliuretano o silastic con diámetros de 6 a 10 French, que casi siempre tienen en su extremo distal un depósito con mercurio u otro lastre, lo que facilita su paso por la orofaringe y el píloro. Cuando el peristaltismo no basta para lograr el avance de la sonda, se pueden utilizar estimulantes del tránsito intestinal como metoclopramida o cisaprida.

Antes de utilizar cualquiera de estas sondas se debe verificar la localización correcta mediante:

- Aspiración de contenido gástrico o intestinal.
- Auscultación del epigastrio tras la insuflación de 40 mL de aire a través de la sonda (produce un ruido de gorgoteo). Se usa en las sondas gástricas.
- Radiografía de abdomen simple (sondas radiopacas).
- Inyección de contraste radiográfico a través de la sonda.

Métodos de administración de nutrientes:

- Administración en bolos: se depositan en el estómago y este regula el flujo de la fórmula hacia el intestino delgado, según la velocidad de vaciamiento gástrico, lo que depende del volumen y la osmolalidad de la fórmula. Para aplicar este método se requiere poco personal y equipo; desde el punto de vista metabólico es eficaz; se utilizan volúmenes de 200 a 400 mL, de cuatro a seis veces al día; puede ocasionar manifestaciones como náuseas, vómitos, diarreas, calambres y distensión abdominal, además posee elevado riesgo de broncoaspiración.
- Administración intermitente: se administran pequeños volúmenes de 80 a 160 mL en períodos de 20 a 30 min cada hora, y se puede utilizar por cualquier tipo de vía. La tolerancia es mala en algunos pacientes y la técnica es poco práctica, pues ocupa mucho tiempo del personal de enfermería. Se ha descrito una forma de aporte intermitente en pacientes con necesidad de nutrición enteral prolongada, a los que se les suministran las soluciones de forma continua a razón de 160 mL/hora durante 12 horas.
- Administración continua: es el método mejor tolerado en los pacientes graves; tiene máxima utilidad durante la nutrición duodenal o yeyunal, ya que evita la llegada de grandes volúmenes de líquido hipertónico al yeyuno. Se debe comenzar con soluciones isotónicas y una velocidad de infusión de 50 mL/horas, después se aumenta de forma gradual según la tolerancia hasta alcanzar 80 mL/horas. La concentración y el volumen de los nutrientes no deben modificarse de manera simultánea, pero de 24 a 48 horas se puede alcanzar el volumen y la concentración requeridos.

Si aparece intolerancia, se reduce el volumen o la concentración de la dieta al nivel anterior de tolerancia, y después de transcurrido un tiempo suficiente de adaptación se incrementa otra vez. Siempre que sea posible se deben utilizar reguladores de flujo o bombas de perfusión, lo que reduce la posibilidad de suministrar volúmenes inadecuados. Ocasiona menos meteorismo y diarrea, con menor volumen residual y tiene menor riesgo de broncoaspiración.

Vías de administración:

- Nutrición intragástrica: está indicada cuando existe un buen nivel de conciencia, reflejo tusígeno normal y vaciamiento gástrico adecuado. Esta vía permite la acción enzimática habitual sobre los nutrientes. Dada la capacidad de reservorio del estómago y la dilución por las secreciones gástricas, la carga osmótica de la dieta no es un problema, y desde el inicio se puede utilizar la concentración total de las soluciones. El volumen se aumenta cada 24 a 48 horas hasta que se logra cubrir el requerimiento nutricional total; se utilizan bolos con volúmenes de 300 a 400 mL cada 3 a 4 horas. Si la sonda es de calibre adecuado se puede administrar por gravedad durante 20 o 30 min; si se usan soluciones viscosas, están indicadas las bombas volumétricas. Es necesario controlar el residuo gástrico antes de cada administración y suspenderla si es mayor que 150 mL. Después de 2 horas se realiza un nuevo control y se reanuda si el residuo es menor que el valor señalado. Si la sonda está en el duodeno, se permite hasta 300 mL de líquido residual antes de decidir la suspensión temporal. Esta vía de administración de nutrientes está contraindicada en pacientes con bajo nivel de conciencia, aquellos muy debilitados y los que presentan volúmenes residuales gástricos persistentemente elevados. En los pacientes inconscientes o con alteraciones del reflejo nauseoso deben colocarse las sondas alejadas del píloro, para reducir el riesgo de aspiración.
- Nutrición intestinal (duodenal o yeyunal): la sonda se sitúa distal al ligamento de Treitz, lo cual disminuye el riesgo de broncoaspiración. Esta vía de nutrición, fundamentalmente la yeyunal, permite la alimentación posoperatoria precoz, segura y efectiva, ya que el íleo predomina en estómago y colon, además provoca escasa estimulación pancreática. La administración, en bolos, de soluciones hiperosmolares en el intestino delgado ocasiona distensión abdominal, diarreas y pérdidas electrolíticas;

para evitar estos efectos adversos se deben usar bombas volumétricas y comenzar con soluciones diluidas a la mitad de la concentración deseada, con una velocidad de infusión de 50 mL/horas. Si no ocurren efectos gastrointestinales indeseables se incrementa el volumen de 25 a 50 mL/horas cada 24 horas, hasta llegar al volumen diario necesario. Cuando se haya alcanzado el volumen deseado, se debe aumentar la concentración de las soluciones hasta alcanzar la osmolalidad total de la fórmula nutricional.

Actualmente se considera que el factor que limita la tolerancia en la dieta es la carga osmolar (aporte por unidad de tiempo) que recibe el tubo digestivo, por lo que se recomienda el incremento progresivo del ritmo de infusión, pero no la concentración de la fórmula, manteniendo una densidad calórica de 1 kcal/mL.

Sobre la base de este último hecho se han descrito regímenes en los que se inicia el aporte de 20 mL/horas en las primeras 6 horas y se aumenta en 10 mL/horas cada 6 horas hasta alcanzar el volumen deseado, o comenzar con 20 mL/horas durante 8 horas y aumentar 20 mL/horas cada 8 horas hasta lograr la velocidad de infusión necesaria según los requerimientos. Si aparecen diarreas se pueden utilizar antidiarreicos, pero si estas persisten o surgen otros efectos adversos, debe suspenderse la alimentación durante 48 horas.

En todos los métodos de administración de nutrientes se debe verificar la localización de la sonda antes de su uso, los pacientes deben estar en posición semisentada, con no menos de 30° de elevación de la cabecera y periódicamente hay que controlar la presencia de distensión abdominal, diarreas u otros efectos secundarios. Al terminar la alimentación se debe lavar la sonda e irrigarla con 20 mL de agua.

Clasificación de las dietas enterales:

– Dietas nutricionalmente completas: son capaces de suministrar una nutrición adecuada sin que sea necesaria otra fuente; se indican en pacientes con actividad proteolítica y lipolítica normal; requieren que el intestino delgado mantenga una capacidad motora, digestiva y de absorción casi normal. Estos tipos de dieta están constituidos por proteínas intactas, carbohidratos complejos, cantidades variables de grasas, residuos, vitaminas y minerales; pueden utilizarse como soporte nutricional total del paciente. Existen varios tipos:

- Dietas homogeneizadas: se preparan con alimentos naturales que se someten a técnicas de homogeneini-

zación; solo se diferencian de la alimentación normal por la consistencia y la forma de administración a través de una sonda. Entre sus características se señala un alto contenido en fibras, son muy viscosas (necesitan del uso de sondas gruesas), muchas contienen lactosa, lo que puede ser inadecuado para los pacientes con déficit de lactasa; la cantidad de nutrientes es variable y tiene mayor riesgo de broncoaspiración. Estas dietas se preparan sobre la base de leche, yogurt y helado, a los que se le adicionan otros nutrientes. Están indicadas en pacientes que no tienen afección intestinal, pero que requieren nutrición por sonda.

- Dietas basadas en leche: se utiliza la leche como fuente principal de proteínas a la que se añaden otras fuentes proteicas como el huevo, además se aportan las calorías como lactosa, dextrinas, grasa de la leche y aceite de soya o maíz. Son mal toleradas en enfermos con déficit de disacaridasas, ya que ocasionan diarreas.
- Dietas sin lactosa: utilizan el huevo y la semilla de soya como fuente proteica; las calorías no proteicas se aportan como oligosacáridos de la glucosa, dextrinas y grasas derivadas del aceite de soya o maíz. Estas dietas son útiles en pacientes con déficit de lactasa; se caracterizan por ser poco viscosas, pueden administrarse por sondas de poco calibre, además, son estériles, ya que su preparación es comercial.

Las dietas nutricionalmente completas pueden ser normoproteicas, con un aporte de proteínas menor que el 20 % del total de calorías, o hiperproteicas, las que contienen el 20 % o más de proteínas en relación con el suministro de calorías. Estas dietas, además, pueden estar enriquecidas con fibras, contener MCT o ser hipercalóricas.

- Dietas elementales o de fórmula definida (monoméricas u oligoméricas): también se denominan dietas químicamente definidas o de péptidos; están compuestas por nutrientes que requieren una digestión mínima, por lo que son absorbidos fácilmente por el duodeno y yeyuno proximal. Están constituidas por carbohidratos en forma de oligosacáridos, sacarosa y glucosa; péptidos de cadena corta (oligopéptidos) o L-aminoácidos y ácidos grasos de cadena media; y pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales y aceites vegetales. Estos elementos dejan poco residuo con escaso contenido intestinal, lo que reduce la frecuencia de las evacuaciones, además, causan disminución de la flora bacteriana del colon.

Tienen osmolalidad elevada debido al bajo peso molecular de los nutrientes, no contienen lactosa y pueden ser pobres en grasas. Poseen densidad calórica de 1 kcal/mL, reducen la secreción gástrica ácida, tienen alto costo, pueden ser útiles en los pacientes con reducción de la superficie de absorción intestinal, y en los que tienen capacidad de digestión o absorción alterada. Si se usan por tiempo prolongado causan deficiencia de ácidos grasos esenciales.

- Dietas modulares o nutricionalmente incompletas: cada módulo consiste en uno o varios nutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos). Si se combinan los módulos se puede formar una dieta completa; tienen alto peso molecular y pueden ser útiles en enfermos que requieren restricción de líquidos.
- Dietas para situaciones especiales: han sido creadas para suplir las necesidades nutricionales en determinadas situaciones de enfermedad. Existen dietas hipocalóricas para ser utilizadas en pacientes con insuficiencia respiratoria, con el objetivo de reducir la producción de CO₂; también hay fórmulas con aminoácidos esenciales para pacientes con insuficiencia renal, y compuestos enriquecidos con aminoácidos de cadena ramificada para enfermos con insuficiencia hepática y estrés metabólico elevado. Además, se fabrican dietas inmunomoduladoras enriquecidas con arginina o con ácidos grasos omega 3 y dietas con glutamina, que es un aminoácido que interviene en la integridad de la barrera intestinal.

Debido a la cantidad de productos existentes para la nutrición enteral con características diversas, es necesario revisar la composición de la dieta y la proporción de los diferentes nutrientes en las fórmulas, antes de su utilización.

Ventajas de la nutrición enteral:

- Menor costo: el gasto es comparable con las dietas habituales del hospital.
- Método seguro y eficaz por períodos prolongados.
- No ocurren las complicaciones de la cateterización venosa profunda.
- Conserva la secuencia normal del metabolismo intestinal y hepático antes del paso de los nutrientes a la circulación, lo que permite mayor síntesis de proteínas y mejor regulación de los procesos metabólicos.
- El aporte intraluminal de nutrientes conserva la integridad y función del tracto gastrointestinal, lo cual disminuye la incidencia de hemorragias digestivas y de sepsis.

Complicaciones. La nutrición enteral es una técnica sencilla y segura, pero no está exenta de complicaciones, que podemos dividir de la forma siguiente:

Complicaciones mecánicas. Están relacionadas con la colocación y mantenimiento de la sonda, el tipo de sonda empleado y su posición anatómica:

– Sondas nasointeróricas:

- Mala posición de la sonda en la faringe, el esófago, las vías aéreas y los pulmones, lo que aumenta las probabilidades de broncoaspiración. Se ha descrito la inserción endocraneal en casos de fractura de cráneo en la fosa anterior.
- Afección de las vías aéreas superiores: ocurre durante el sondaje prolongado y con el uso de sondas de caucho o plástico:

Irritación faríngea.

Dificultad en la salivación.

Aumento de las secreciones de la vía aérea.

Sequedad de las mucosas.

Erosiones o necrosis de la mucosa nasal y de la pared posterior de la laringe, que pueden causar sangramiento.

Faringitis.

Sinusitis.

Otitis media.

Estas alteraciones pueden disminuirse con el uso de sondas de pequeño diámetro y material flexible, con cambios de la posición de la sonda y con el uso de lubricantes y descongestionantes tópicos.

• Lesiones del tubo digestivo:

Reflujo gastroesofágico.

Esofagitis.

Estenosis esofágica.

Fístulas traqueoesofágicas.

Rotura de várices esofágicas.

Parotiditis.

– Gastrostomías y yeyunostomías:

• Complicaciones relacionadas con la técnica:

Separación del estómago o yeyuno de la pared abdominal.

Infecciones de la herida quirúrgica.

Celulitis en el sitio de entrada de la sonda al nivel cutáneo.

Absceso de la pared abdominal.

Fascitis necrotizante.

Dehiscencia de suturas y eventración.

Hemorragias.

Prolapso gástrico a través de la gastrostomía.

- Complicaciones relacionadas con el cuidado del estroma: puede causar irritación de la piel si hay extravasación de los jugos digestivos.
- Complicaciones relacionadas con la sonda:

Desplazamiento o colocación incorrecta de la sonda.

La colocación en el antro puede ocluir el píloro. Salida inadvertida o migración externa de la sonda.

Fuga de contenido intestinal.

Excesivo tejido de granulación alrededor de la salida de la sonda.

Fístula gastrocutánea, gastrocólica o enteroentérica.

Volvulaciones.

Peritonitis.

Obstrucción intestinal.

Atonía gástrica o vaciamiento gástrico retardado en la gastrostomías.

– Otras complicaciones mecánicas:

- Retirada accidental, desplazamiento o migración de la sonda.
- Obstrucción de la luz por restos de alimentos o medicamentos (se previene irrigando la sonda con 20 mL de agua después de su uso).
- Reflujo gastroesofágico por insuficiencia del esfínter esofágico inferior.

Complicaciones metabólicas:

- Deshidratación hipertónica: causada por fórmulas hiperosmolares que provocan salida de líquido extracelular a la luz intestinal, lo cual implica deshidratación intracelular. Se controla al añadir agua libre al régimen, por vía oral o parenteral.
- Hiperhidratación: se origina debido al aporte de grandes volúmenes de líquidos en las soluciones de nutrición, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática. Es necesaria la restricción de volumen y la realización de balances hídricos periódicos.
- Hiperosmolalidad: es una forma grave de deshidratación, que aparece en pacientes ancianos y en situaciones de estrés; se presentan como pseudodiabéticos, con reservas de insulina suficientes para prevenir la cetosis, pero inadecuadas para controlar la hiperglicemia,

lo que causa glucosuria con poliuria, diuresis osmótica y coma hiperosmolar no cetósico. Para su control es necesario reducir o suspender la nutrición por sonda, utilizar insulina simple y administrar líquidos hipotónicos.

- Déficit de ácidos grasos esenciales cuando el aporte de lípidos es inadecuado o mal tolerado.
- Hipoglicemia: puede aparecer en enfermos que reciben insulina porque son diabéticos o como causa de su enfermedad (pancreatitis, estrés, etc.) cuando se enlentece o se suprime la dieta.
- Diselectrolitemias con alteraciones del sodio, potasio, magnesio u otros electrolitos.
- Otras:
 - Hipoprotrombinemia.
 - Insuficiencia renal.
 - Déficit de vitaminas.

Complicaciones gastrointestinales (más frecuentes):

- Aumento del residuo gástrico: se origina debido a la nutrición mediante sonda nasogástrica o gastrostomías. Es provocado por diversos factores como posición corporal inapropiada, distensión gástrica, consistencia, carga osmolar, concentración de grasas y aminoácidos de la dieta, así como alteraciones neuroendocrinas o uso asociado de fármacos que reducen la motilidad gástrica (anticolinérgicos, antiácidos, analgésicos, simpático-miméticos, antihistamínicos, etc.). Se considera que el residuo gástrico está aumentado cuando la aspiración por la sonda nasogástrica es de 200 mL o más, y de 100 mL *cuando existe una gastrostomía*. Cuando se presenta esta complicación se debe suspender de manera transitoria la dieta entre 1 y 6 horas, y usar fármacos procinéticos como metoclopramida o cisaprida; siempre es necesario buscar y controlar la causa.
- Vómitos o regurgitaciones: son causados por intolerancia gástrica y problemas relacionados con la dieta como osmolalidad, contenido en grasas y contaminación microbiana; son más frecuentes en los regímenes de nutrición intermitente (en bolos) y en enfermos agitados. Cuando aparece, se debe suspender de manera transitoria la dieta, buscar las causas y corregirlas, así como utilizar fármacos procinéticos.
- Distensión abdominal: se debe a contaminación microbiana de la dieta, desequilibrio entre el aporte de nutrientes y la capacidad funcional del tubo digestivo, o a enfermedades digestivas asociadas; para su solución se debe suspender la dieta y controlar la causa.

- Estreñimiento: es provocado por aumento de la absorción hídrica intestinal en pacientes con volemia inadecuada o por dietas pobres en residuos; su prevención con la utilización de fibra dietética es discutida.
- Diarrea asociada con la nutrición enteral (DANE): se define como la diarrea comunicada por el paciente, o el aumento de las deposiciones hasta duplicar el patrón normal del enfermo. Desde el punto de vista fisiológico se considera como el aumento de volumen de las deposiciones por encima de 200 mL. Los criterios para plantear este diagnóstico dependen de la frecuencia, consistencia y volumen de las deposiciones (tres o más deposiciones líquidas por día, o más de 2 000 mL/día).

Los mecanismos de las diarreas asociadas con la nutrición enteral son múltiples e incluyen:

- Uso de fórmulas hiperosmolares en la nutrición duodeno-yeyunal.
- La presencia de lactosa en la dieta provoca diarreas osmóticas en pacientes con déficit de disacaridasas (lactasa), que puede ser congénito o adquirido durante la desnutrición severa y en enfermos en estado crítico.
- El exceso de grasa y vitamina A en las fórmulas de nutrición puede causar diarreas en enfermos con insuficiencia pancreática u otras causas de malabsorción de grasas.
- La dieta con menos de 90 mEq/L de sodio ocasiona aumento de la secreción de agua y sodio en el yeyuno.
- Velocidad o volumen de infusión que excede la capacidad de absorción del intestino delgado.
- La contaminación de la dieta o de la sonda se comporta como reservorio de gérmenes y produce diarrea infecciosa.
- El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino y la infección por *Clostridium difficile* causan diarrea infecciosa.
- Diversos fármacos ocasionan diarrea, como algunos antibióticos, antiácidos, laxantes, agentes procinéticos, antiarrítmicos (quinidina), digoxina, agentes simpaticomiméticos, hipotensores, antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores y antagonistas H₂.
- La hipoalbuminemia causa disminución del poder de absorción intestinal.

Complicaciones infecciosas:

- Neumonía aspirativa: es más frecuente en pacientes con alteraciones del nivel de conciencia, retención gástrica y vómitos o regurgitaciones. El contenido gás-

trico pasa a los pulmones y causa lesiones que son agravadas por la hiperosmolalidad y la acidez del material aspirado; estas pueden prevenirse mediante la alimentación al paciente en posición adecuada (elevación de la cabecera de la cama 30° o más), con bombas volumétricas y sondas de diámetro interno de pequeño calibre. Es necesario determinar si existe retención gástrica, en cuyo caso se suspende la nutrición.

- Colonización traqueal: se produce por la flora gástrica o la nasofaríngea; puede afectar los pulmones y causar bronconeumonía nosocomial, y se controla con dietas enterales acidificadas y mediante la nutrición intermitente.
- Contaminación de la sonda de nutrición enteral: cuando esto ocurre, dicha sonda actúa como reservorio de gérmenes que causan diarrea infecciosa; esto se evita cuando se lava la sonda después de ser utilizada, además, deben cambiarse diariamente los equipos y las conexiones, y no se debe mantener la fórmula nutricional durante más de 4 a 6 horas a temperatura ambiente.

Contraindicaciones:

- Vómitos y/o diarreas intratables.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Fístulas intestinales de gasto elevado.
- Íleo paralítico.
- Obstrucción intestinal.
- Peritonitis difusa.
- Estados de *shock*.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Definición. Es la técnica que utiliza la vía venosa, mediante la cual se aportan todos los elementos necesarios para satisfacer las demandas nutritivas del organismo.

Indicaciones. La nutrición parenteral tiene múltiples indicaciones que pueden agruparse en:

- Presencia de alteraciones en la integridad del tubo digestivo.
- Imposibilidad de ingestión oral durante cinco días o más.
- Presencia de balance calórico y nitrogenados negativos en pacientes cuya función digestiva no basta para cambiar dicho balance en un período de siete días.

Las afecciones en que se emplea la nutrición parenteral son:

- Ingestión inadecuada de alimentos debido a la imposibilidad de utilizar el tubo digestivo:
 - Vía oral no permeable por más de siete días.

- Enfermedad inflamatoria intestinal (enteritis regional, colitis ulcerativa y diverticulitis).
 - Fístulas gastrointestinales.
 - Síndrome de intestino corto.
 - Pancreatitis.
 - Íleo paralítico prolongado.
 - Sangramiento digestivo alto repetido.
 - Dehiscencia de anastomosis intestinales.
 - Enteritis necrotizante.
- Estados hipercatabólicos (pacientes con pérdidas excesivas de nutrientes que no pueden ser sustituidas adecuadamente por vía oral):
- Sepsis severa.
 - Grandes quemados.
 - Politraumatizados.
 - Posoperatorio complicado.
 - Neoplasias.
- Otras situaciones:
- Insuficiencia respiratoria aguda o crónica.
 - Insuficiencia renal aguda.
 - Insuficiencia hepática.
 - Síndrome de Guillain-Barré.
 - Accidente vasculocerebral.

Vías de administración. La nutrición parenteral puede administrarse por venas profundas o venas periféricas, lo que la clasifica en:

- Nutrición parenteral central: el aporte de los nutrientes se realiza mediante una vena central, de grueso calibre y alto flujo, lo que facilita la dilución rápida de las soluciones hiperosmolares y su distribución periférica en concentraciones isotónicas. Por este método se pueden proporcionar los requerimientos nutricionales completos de 12 a 24 horas; se administra hasta que el paciente pueda recibir nutrición enteral o utilizar la vía oral.
- Nutrición parenteral periférica: se utiliza el sistema venoso superficial, lo que limita la osmolalidad tolerada hasta alrededor de 800 mosm/L. Su uso se limita a períodos cortos, la venipuntura se debe rotar diariamente, por lo que el paciente debe tener varias venas disponibles. La fuente calórica fundamental es la grasa.

Antes de iniciar la nutrición parenteral se debe garantizar que el paciente cumpla con los requisitos siguientes:

- Estabilidad hemodinámica.
- Oxigenación apropiada.
- Volumen sanguíneo adecuado.

- Concentraciones de electrolitos y pH cercanos a la normalidad.

Características de los nutrientes y algunas de las soluciones. Acorde con la proporción de los nutrientes empleados, la nutrición parenteral central se ha clasificado como:

- Nutrición parenteral total: se basa en la administración de aminoácidos y dextrosa, solo utiliza las emulsiones grasas para evitar la deficiencia de ácidos grasos esenciales.
- Nutrición parenteral completa: emplea como fuente energética los carbohidratos y las grasas, además, utiliza los aminoácidos. Por su composición se aproxima a la dieta normal.

Las diferentes fuentes de nutrientes tienen características que las individualizan.

Fuentes de aminoácidos. Son soluciones de aminoácidos cristalinos que contienen mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales en forma de L isómeros, que se asimilan fácilmente por el organismo. Existen numerosos productos, los más utilizados por nosotros son los siguientes:

- Aminoplasmal: es una mezcla de aminoácidos con un patrón cercano al del plasma normal; contiene los ocho aminoácidos esenciales, los dos semiesenciales y los 10 no esenciales, todos en sus formas L. Puede tener electrolitos adicionados o no. Se fabrica en dos concentraciones:
 - Aminoplasmal L-5: proporciona 8 g de nitrógeno con 50 g de proteínas y 200 kcal/L de solución. Tiene una osmolalidad de 595 mosm/L, lo que permite su uso por las venas periféricas. La velocidad máxima de infusión recomendada es de 120 a 180 mL/hora.
 - Aminoplasmal L-10: es una solución de aminoácidos que aporta 16 g de nitrógeno, con 100 g de proteínas y 400 kcal/L. Su osmolalidad es elevada, de 1 040 mosm/L, solo se utilizan las venas centrales. La velocidad máxima de infusión es de 120 mL/hora.
- Aminosteril: es una mezcla de aminoácidos cristalinos con concentración al 5 %, que brinda 8,46 g de nitrógeno, contiene 50 g de sorbitol y aporta 400 kcal/L de solución. Su osmolalidad es de 920 mosm/L. La velocidad de infusión recomendada es de 90 a 60 mL/hora.
- *Trophysan*: son compuestos nitrogenados que contienen todos los aminoácidos esenciales, arginina

y glicocola en formas L y en proporciones equilibradas. Existen varios productos de este tipo:

- *Trophysan L simple (trophysan 0)*: aporta 6,68 g de nitrógeno con 40 g de proteínas y 160 kcal/1 000 mL. No contiene carbohidratos.
- *Trophysan L glucosado 50 (trophysan 5)*: brinda 6,68 g de nitrógeno con 40 g de proteínas y 50 g de glucosa/1 000 mL de la solución, además aporta 360 kcal/L.
- *Trophysan L glucosado 100 (trophysan 10)*: tiene la misma cantidad de nitrógeno y de proteínas que las soluciones anteriores, pero aporta 100 g de glucosa con 560 kcal/L.

Existen otras soluciones de aminoácidos cristalinos similares a las descritas, pero cuya concentración de proteínas, su contenido de electrolitos y la combinación o no con carbohidratos dependen del fabricante, por lo que es recomendable revisar las características de los diferentes productos antes de su utilización.

- Albúmina humana: tiene poco valor como fuente de aminoácidos, ya que las proteínas que brinda necesitan ser desdobladas a aminoácidos para ser utilizadas. Es útil para conservar la presión oncótica del plasma y evitar el edema como causa de la hipoalbuminemia.
- Hidrolizado de proteínas: estos productos fueron empleados en los inicios de la nutrición parenteral, provienen de la hidrólisis de proteínas como la caseína o la fibrina de carne en sus aminoácidos constituyentes. Esta hidrólisis es casi siempre incompleta, en la solución quedan péptidos que pueden provocar reacciones adversas de tipo alérgico.

Fuentes de carbohidratos:

- Dextrosa hipertónica: son soluciones que proporcionan un elevado número de calorías con escaso volumen, aunque con gran hipertonidad. Constituye una fuente de energía fisiológica, que se fabrica en diferentes concentraciones (Tabla 4.24).

Cuando se utilizan concentraciones de glucosa superiores al 10 %, estas tienen que ser suministradas por una vena central a causa de su elevada osmolalidad y del pH ácido que provocan flebitis en las venas periféricas. Su utilización es óptima cuando se administra a razón de 4 a 5 mg/kg/min. La administración de más de 7 mg/kg/min, aun con adición de insulina, incrementa la velocidad del aclaramiento de glucosa, pero no su oxidación, por lo que puede ocurrir glucosuria y diuresis osmótica; no se debe aportar más de 300 a 400 g por día. La tolerancia a los carbohidratos disminuye con el estrés.

Tabla 4.24. Aporte de dextrosa por cada 1 000 mL de volumen

Concentración (%)	Glucosa (g)	Aporte(kcal)
5	50	200
10	100	400
20	200	800
30	300	1 200
50	500	2 000

- Fructosa: es una fuente calórica independiente de la insulina, ya que no necesita de esta para fosforilarse. Aporta igual cantidad de calorías que la dextrosa, y tiene diferentes concentraciones (Tabla 4.25).

Causa menos hiperosmolalidad que la glucosa, se metaboliza más rápido y se convierte en glucógeno hepático. Tiene el inconveniente de que puede causar acidosis láctica y requiere la administración de grandes volúmenes de líquido. Es útil en pacientes diabéticos o con resistencia a la insulina, pero no se le han demostrado ventajas en relación con la glucosa.

Tabla 4.25. Aporte de fructosa por cada 1 000 mL de volumen

Concentración (%)	Glucosa (g)	Aporte (kcal)
10	100	400
20	200	800

- Sorbitol: aporta igual cantidad de calorías que la dextrosa y no necesita insulina; se oxida en el hígado y se transforma en fructosa; puede provocar melituria y diuresis osmótica, pues no se absorbe en el túbulo renal; se fabrica en concentraciones al 10 y 30 %, así como es útil en diabéticos y en los enfermos con daño hepático, ya que posee propiedades anticetogénicas y protectoras de la función hepática.

- Xilitol: es un poliol de cinco carbonos derivado de la xilosa, cuyos metabolismo y utilización dependen poco de la insulina. Ofrece igual cantidad de calorías que la dextrosa; se fabrica al 5 y 10 %; se utilizan mezclas con 30 % de las calorías como xilitol y 70 % como glucosa. Con su uso se ha reportado la aparición de íctero, hiperuricemia, acidosis severa, elevación de las enzimas hepáticas y depósitos de cristales de oxalato de calcio en los riñones y otros órganos.

- Etanol: brinda 7 kcal/g, pero induce trastornos del metabolismo hepático.

Fuentes de grasas. Inicialmente se utilizaron los derivados del aceite de algodón, pero estos provocan el

síndrome de sobrecarga. En la actualidad se fabrican soluciones derivadas del aceite de soya, que forma partículas menores que una micra, semejantes a los quilomicrones, por lo que son fagocitados por las células de Kupffer del hígado y degradadas por la lipasa. Las emulsiones grasas tienen un número elevado de calorías (kcal/g) con un pequeño volumen de líquido; estas soluciones son muy susceptibles a la contaminación y multiplicación bacteriana, por lo que se les deben adicionar otras sustancias.

Los triglicéridos de cadena larga son poliinsaturados y están compuestos por aceite de soya, fosfolípidos de yema de huevo y glicerol; tienen elevado valor calórico (kcal/g), con aporte de ácidos grasos esenciales y baja osmolalidad (son isotónicos), por lo que pueden administrarse por las venas periféricas; no se eliminan por la orina ni por las heces; su administración en grandes cantidades puede originar compromiso de la función de los neutrófilos y del sistema reticuloendotelial (SRE) con afección del aclaramiento de bacterias.

Los triglicéridos de cadena media son ésteres de ácidos grasos saturados con cadenas de 6 a 12 átomos de carbono; la fuente es el aceite de coco. Aportan 8,1 kcal/g; su uso es ventajoso porque no necesitan carnitina para el metabolismo (betaoxidación), por lo que se oxidan rápido; no bloquean la función del SRE y no se almacenan. No contienen cantidades significativas de ácidos esenciales.

En la actualidad se recomiendan los productos que combinan los LCT y los MCT para aprovechar los beneficios de ambos.

En nuestro medio disponemos de los productos que se muestran en la tabla 4.26.

El aporte de calorías, como los LCT, se debe limitar y fijarlo adecuadamente a la piel para evitar desplazamientos; el sitio de tar de 1,5 a 2,5 g/kg/día o 100 g/día como máximo; este se inicia con dosis bajas y se debe aumentar a los 15 a 30 min, si no existen reacciones adversas.

En muchos centros se utilizan mezclas de nutrientes que se preparan en la farmacia, en condiciones estériles dentro de una cámara de flujo laminar. Se combinan las emulsiones de lípidos al 10 o 20 %, soluciones de aminoácidos al 5 o 10 % y dextrosa al 70 %; los lípidos deben ser mezclados con los aminoácidos antes de unirlos con las soluciones ácidas de dextrosa; se pueden añadir los electrolitos, vitaminas y elementos traza en la cantidad necesaria, así como usar bolsas de etilenvinil acetato en lugar de las de polivinilcloruro, para prevenir la interacción lípido-bolsa.

Medidas técnicas y cuidados. Las soluciones utilizadas en la nutrición parenteral son hipertónicas, por cuanto deben ingresar al torrente sanguíneo a través de un catéter, cuyo extremo libre se encuentre en un vaso de gran calibre con flujo sanguíneo alto; se prefiere la vena cava superior, la cual se puede canalizar por cualquiera de las vías y técnicas conocidas. Además de las complicaciones de la cateterización venosa profunda, los problemas fundamentales relacionados con esta modalidad terapéutica son la sepsis y las complicaciones metabólicas, por lo que debemos tomar algunas medidas para su prevención:

- Cateterización venosa profunda: durante este proceder debemos ser cuidadosos con diferentes aspectos:
 - Preparación de la piel: la piel en el sitio de inserción del catéter se debe lavar bien con agua y jabón, y desinfectar con alcohol yodado o povidona yodada.
 - Inserción del catéter: se debe realizar con estrictas condiciones de asepsi entrada debe cubrirse con una gasa antiséptica.
 - Cuidados del catéter: antes de iniciar la perfusión con soluciones hiperosmolares hay que verificar la correcta posición del catéter por medio de la radiografía. El catéter debe manipularse lo menos posible y con la mayor esterilidad, puede implicar el uso de guantes. Debe realizarse cura diaria con una solución antiséptica, y después aplicar una pomada antibiótica en el sitio de entrada de la piel. Sugerimos cambiar el catéter cada 5 a 7 días, aun cuando no se hayan detectado complicaciones; cuando se utiliza la tunelización se puede mantener un tiempo mayor.
- Sistemas de infusión: para mantener su esterilidad es necesario evitar el uso de equipos de medición de la PVC en la línea de nutrición parenteral; tampoco debe administrarse sangre, plasma u otros medicamentos o realizar extracciones de sangre por la línea de infusión. En la línea de infusión se deben intercalar filtros de 0,45 micras, y todo el sistema, excepto el catéter, debe ser cambiado de 12 a 24 horas.
- Cuidado de las soluciones: es necesario evitar la contaminación de las soluciones, pues los nutrientes facilitan el crecimiento y la multiplicación de los microorganismos; a estas soluciones no se les adiciona otros productos, con excepción de la insulina que se añade a la dextrosa hipertónica.

Tabla 4.26. Composición y valor calórico de soluciones lipídicas

Producto	Lipofundin				Lipovenos	
	S-10	S-20	MCT/LCT10 %	MCT/LCT20 %	10 %	20 %
Composición (cada 1 000 mL)	S-10	S-20	MCT/LCT10 %	MCT/LCT20 %	10 %	20 %
Aceite de soya (g)	100	200	50	100	100	200
Soya fosfátida (g)	7,5	15	-	-	12	12
Xilitol (g)	50	50	-	-	-	-
MCT (g)	-	-	50	100	-	-
Fosfolípidos de yema de huevo (g)	-	-	12	12	12	12
Glicerol (g)	-	-	25	25	25	25
Fosfato (mmol)	-	-	14,5	14,5	-	-
Aporte calórico (kcal)	1 058	1 908	-	-	1 100	2 000
Osmolalidad (mosm/L)	345	380	-	-	310	360

- Administración de carbohidratos: la dextrosa hipertónica debe administrarse en forma lenta y progresiva; la velocidad inicial de la infusión no debe exceder de 50 mL/horas, puede aumentarse diariamente en 25 mL/horas hasta alcanzar de 125 a 150 mL/horas, según sea necesario. Debe vigilarse el estado metabólico mediante glicemias cada 12 horas y glucosuria cada 4 a 6 horas; la glicemia debe permanecer entre 200 y 250 mg/dL (de 11 a 14 mmol/L) y la glucosuria no debe exceder de 2 g/dL (benedict naranja). Las infusiones de dextrosa hipertónica no se deben suspender de forma brusca, ya que puede ocurrir hipoglicemia de rebote debido a la presencia de gran cantidad de insulina circulante, como resultado del estímulo del páncreas. En pacientes con insuficiente producción de insulina endógena, se debe suministrar suplementos de esta al inicio de la nutrición parenteral, pero hay que tener en cuenta que en días sucesivos estas necesidades pueden disminuir debido a la estimulación pancreática.
- Administración de aminoácidos: los aminoácidos deben suministrarse de manera simultánea con las calorías no proteicas para que se utilicen en la síntesis de proteínas y no como fuente energética. Las soluciones de aminoácidos no conservan la presión oncótica del plasma, por lo que se les debe añadir coloides como la albúmina. Debemos recordar que la sangre, el plasma y la albúmina son ineficaces como fuente de nitrógeno, pues la hemoglobina carece de isoleucina, las globulinas tardan 10 días en degradarse en sus aminoácidos y la albúmina, entre 16 y 21 días.
- Administración de lípidos: cuando no se utilizan las grasas, se puede provocar deficiencia de ácidos grasos esenciales con manifestaciones carenciales,

además, se altera la composición de fosfolípidos de la membrana celular, se modifican los lípidos séricos y se facilita la aparición de hígado graso.

Las grasas deben administrarse en goteo progresivo, comenzando con 0,5 a 1 mL/min e ir aumentando hasta alcanzar 2 mL/min como máximo. La dosis total no debe exceder de 1 000 a 1 500 g en un período de 10 a 14 días. Las infusiones de lípidos se deben suspender 12 horas antes que cualquier proceder dialítico, para evitar su pérdida por esa vía.

El aporte de lípidos se controla por el aspecto del suero refrigerado; si aparece turbio, indica la presencia de quilomicrones y debe ser suspendido. En esta situación algunos autores recomiendan la adición de heparina que aclara el plasma, lo que es discutible, pues aunque la heparina incrementa la actividad de la lipasa de lipoproteína con aumento del aclaramiento de triglicéridos, también eleva el nivel de ácidos grasos libres y glicerol, lo que puede ser perjudicial.

- Otras medidas: es de gran importancia mantener un adecuado balance hidroelectrolítico, nitrogenado y calórico. Cuando la nutrición parenteral se prolonga por varios días, se deben aportar vitaminas en dosis mayores que los requerimientos habituales. Después de la primera semana de tratamiento se debe suministrar calcio, magnesio, fosfato y oligoelementos; estos últimos se pueden aportar en pequeñas cantidades mediante transfusiones de plasma semanalmente.

Nutrición parenteral periférica. La nutrición parenteral periférica es el aporte de los nutrientes esenciales (aminoácidos, carbohidratos, lípidos, electrólitos, vitaminas, oligoelementos y agua) a través de una vía venosa periférica. La fragilidad de las venas periféricas

limita la osmolalidad de las soluciones que pueden ser utilizadas, y restringe las calorías que puede recibir el enfermo en forma de dextrosa. El pilar básico de la nutrición parenteral periférica son las emulsiones grasas que tienen baja osmolalidad, alta densidad calórica y efectos protectores sobre el endotelio vascular (no aceptado por todos).

Entre las ventajas de la nutrición parenteral periférica está evitar la morbilidad relacionada con el catéter venocentral, además causa menos alteraciones metabólicas y no necesita personal entrenado. Esta técnica se recomienda en pacientes con requerimientos energéticos no muy elevados y que tengan buenas venas periféricas, ya que el sitio de punción venosa debe ser cambiado cada 24 a 48 horas.

Indicaciones:

- Soporte nutricional de corta duración (no superior a 15 días).
- Pacientes con episodios sépticos repetidos durante la nutrición parenteral central.
- Enfermos con trombosis en la vena subclavia.
- Técnica difícil o peligrosa del cateterismo venoso central.
- Pacientes con estado nutricional marginal sometidos a cirugía.

Se han descrito tres sistemas de administración de nutrientes:

Sistema uno. Aporta aminoácidos, electrolitos y agua. Conserva las proteínas funcionales, y las necesidades energéticas se cubren por la lipólisis que está favorecida por los bajos niveles de insulina, que se producen al no administrar glucosa. Se utiliza durante tres a cinco días en pacientes con estrés moderado, bien nutridos u obesos.

Sistema dos. El enfermo recibe aminoácidos, carbohidratos, electrolitos y agua. Conserva las proteínas corporales y cubre las necesidades energéticas con glucosa exógena. Se utiliza en el posoperatorio inmediato y puede durar de 5 a 10 días.

Sistema tres. Utiliza aminoácidos, carbohidratos, grasas, electrolitos, vitaminas y agua. Se emplea en situaciones de catabolismo leve a moderado, ya que permite conservar las proteínas corporales. Las necesidades energéticas se cubren con carbohidratos y grasas; con las grasas se proporciona del 30 al 60 % de los ingresos calóricos, pues estas, en presencia de aminoácidos, ahorran nitrógeno tan bien como la glucosa. Se puede utilizar durante 15 días.

La principal complicación de esta técnica es el daño de la íntima de las venas, provocado por las soluciones hipertónicas; para evitar esto se ha recomendado la utilización de pequeñas dosis de cortisol y heparina en los frascos de las soluciones, lo cual reduce las probabilidades de flebitis. Es necesario cambiar el sitio de venipunción cada 24 a 48 horas para evitar la tromboflebitis.

Las desventajas del método dependen del volumen de líquidos que se necesita para proporcionar las calorías, y de la inestabilidad del volumen de flujo en las venas periféricas, por lo que deben utilizarse bombas de infusión.

Complicaciones. Esta modalidad terapéutica puede tener diversas complicaciones que se deben conocer para poder actuar sobre ellas y si es posible, evitarlas. Se han clasificado en tres grandes grupos: las que dependen de la cateterización venosa central, las metabólicas y las sépticas.

Complicaciones relacionadas con el cateterismo venoso central. Los líquidos que se deben administrar en la nutrición parenteral son en su mayoría hiperosmolares, y por tanto irritantes para el endotelio vascular, lo cual se evita con la utilización de vasos centrales con gran volumen y alto flujo que los diluyen rápidamente. Se puede presentar cualquiera de las complicaciones descritas durante el proceder de inserción del catéter venocentral y su mantenimiento (ver capítulo de cateterismo venoso central).

Cualquier síntoma torácico que aparezca durante o después de la introducción de un catéter, debe orientar hacia una complicación mecánica; en su mayoría se diagnostican mediante radiografías realizadas después del proceder y, en ocasiones, de forma seriada.

Complicaciones metabólicas. Están relacionadas con la utilización de los nutrientes.

Complicaciones que dependen del uso de carbohidratos. Son las más frecuentes:

- Hiperglicemia: está representada por uno o más episodios de hiperglicemia con glucosuria; se presenta con frecuencia y es observada en el 25 % de los pacientes que reciben nutrición parenteral. Casi siempre aparece al inicio de las infusiones con dextrosa hipertónica, y causan estimulación de las células beta del páncreas e hiperinsulinismo, con lo que se normaliza la concentración de glucosa en sangre. Cuando ocurre hiperglicemia severa y mantenida, se origina glucosuria intensa con aparición de diuresis osmótica, lo cual provoca deshidratación hipertónica y coma

hiperosmolar no cetogénico o en raras ocasiones un cuadro de cetoacidosis diabética. Las causas de hiperglicemia incluyen:

- Administración de glucosa en dosis excesiva: un adulto normal tolera la infusión de 400 a 500 g de glucosa diarios, pero muchos de los pacientes que reciben nutrición parenteral tienen otros problemas asociados, que reducen la tolerancia a la glucosa, entre los que podemos citar la diabetes, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, la anestesia, la sepsis y la insuficiencia pancreática.
- Elevada velocidad de infusión de los carbohidratos: es una causa frecuente de hiperglicemia y glucosuria que se evita cuando se garantiza un goteo continuo y uniforme.
- Secreción insuficiente de insulina endógena: el estímulo más energético para la producción y liberación de insulina por el páncreas es la infusión continua de dextrosa. Hay pacientes que tienen bloqueada esta capacidad para incrementar la producción de insulina; se soluciona con la adición de insulina exógena.
- Aporte inadecuado de insulina exógena: cuando se inicia la administración de las soluciones glucosadas, es necesario el aporte exógeno de insulina para controlar la hiperglicemia, hasta que el páncreas sea estimulado y aumente la insulina endógena.
- Resistencia a la insulina: ocurre en ocasiones; la hiperglicemia se mantiene a pesar del aporte de dosis elevadas de insulina. Es causada por la presencia de anticuerpos antiinsulina o por la aparición de resistencia periférica a los efectos de la insulina, como ha sido descrito en la sepsis y en los déficit de cromo y magnesio.
- Situaciones de estrés que provocan aumento de hormonas hiperglicemiantes como cortisol, catecolaminas y glucagón, con estímulo de la gluconeogénesis.
- Hipopotasemia: causa intolerancia al aporte de grandes cantidades de glucosa, ya que la liberación rápida de insulina por el páncreas necesita de dicho electrólito.
- Medicamentos: en los enfermos en estado crítico y sometidos o no a nutrición artificial, es necesario utilizar con frecuencia fármacos con efectos hiperglicemiantes como los corticosteroides, los diuréticos, la difenilhidantoína, etc.

La hiperglicemia que aparece en un paciente que lleva varios días con nutrición parenteral bien tolerada,

sin incremento en el aporte de glúcidos u otro motivo aparente que la justifique, se debe casi siempre al surgimiento de una sepsis que complica la situación clínica del enfermo.

El coma hiperosmolar no cetósico tiene alta mortalidad, se puede prevenir con la administración de glucosa en cantidades apropiadas que cubra los requerimientos energéticos sin exceder la capacidad oxidativa del organismo. En caso de aparecer esta complicación, es necesario detener la infusión de soluciones glucosadas, rehidratar con solución salina isotónica o hipotónica y administrar insulina regular o simple.

- Hipoglicemia de rebote o posinfusión: se presenta al suspender la nutrición parenteral cuando no se retira el aporte de glucosa de forma paulatina; se debe a que los niveles sanguíneos de insulina permanecen elevados por la prolongada estimulación del páncreas, provocada por el uso de las soluciones concentradas de glucosa.

Se debe tener en cuenta que el término de esta modalidad de tratamiento coincide con la mejoría clínica del enfermo y la desaparición de los mecanismos patológicos, que ocasionan interferencia con la acción de la insulina y la utilización periférica de la glucosa; todo esto se puede evitar con la reducción gradual de la velocidad de infusión en varios días o la sustitución por soluciones glucosadas al 10 % sin aporte exógeno de insulina, al menos durante 6 horas.

También se evita cuando logramos un adecuado suministro calórico oral o enteral antes de suspender la nutrición parenteral. Algunos autores señalan que esta complicación no se presenta si durante la nutrición intravenosa se utiliza alrededor del 30 % de las calorías en forma de grasas, que no aumentan los niveles de insulina circulante.

- Aumento en la producción de CO_2 : cuando la glucosa se oxida, el resultado es agua y CO_2 , este último se elimina por los pulmones, y no constituye un problema en individuos normales debido a que la ventilación es proporcional a la producción de CO_2 . En pacientes con disfunción respiratoria o función pulmonar marginal, el aporte elevado de glucosa puede precipitar o empeorar una insuficiencia respiratoria, o retrasar la separación del ventilador. El suministro del 30 al 40 % de las calorías, como grasas, disminuye la producción de CO_2 y los requerimientos ventilatorios.
- Síndrome de depleción de fosfatos: ocurre en pacientes que reciben dosis elevadas de carbohidratos en infusión, se relaciona con un balance nitrogenado

positivo. Es debido a que la administración de glucosa e insulina favorece el transporte de fosfato hacia el interior de las células hepáticas y del músculo esquelético.

- Disfunción hepática: el aporte de carbohidratos en exceso origina lipogénesis en el tejido adiposo e hígado, lo cual implica infiltración grasa del hígado y aumento de las enzimas hepáticas; esta complicación se puede evitar mediante el aporte del 20 al 40 % del total de calorías como grasas, lo que asegura que el ingreso energético total no exceda las necesidades del paciente.

Complicaciones que dependen del uso de aminoácidos. Estas fueron frecuentes durante los primeros años en que se aplicó la nutrición parenteral, pero con el desarrollo de compuestos de aminoácidos cristalinos, más completos y perfeccionados, las reacciones adversas se han reducido:

- Acidosis metabólica: se observa cuando se administran las soluciones de aminoácidos que contienen alto contenido de cloro. En la actualidad aparece con menos frecuencia, pues en muchos compuestos se sustituye el cloro por lactato y acetato.
- Aumento de la urea sanguínea: puede depender de diversos factores como:
 - Consumo de aminoácidos en la gluconeogénesis con producción de urea, debido a un aporte calórico insuficiente (baja proporción de calorías por gramo de nitrógeno) o excesiva velocidad de infusión de las soluciones de aminoácidos.
 - Deshidratación por mal cálculo de las necesidades hídricas.
 - Enfermedad renal que causa alteración de la eliminación de urea.
- Desequilibrio de aminoácidos séricos: aparecía cuando se empleaban soluciones que no tienen un perfil fisiológico de aminoácidos, lo que implicaba mala utilización de estos.
- Hiperamonemia: se consideraba frecuente, debido al uso de los hidrolizados de proteínas. En la actualidad puede aparecer en los recién nacidos prematuros y en enfermos con insuficiencia hepática. Se corrige con la administración de glutamato de arginina en dosis de 2 a 3 mmol/kg de peso, y su aparición se evita con dosis de 0,5 a 1 mmol/kg/24 horas.
- Hiperuricemia: se presenta en pacientes con gota, en aquellos que tienen neoplasias y utilizan poliquimioterapia, o los que tienen caquexia avanzada con un desbalance en la producción y excreción de ácido úrico.

Complicaciones que dependen de la utilización de lípidos:

- Déficit de ácidos grasos esenciales: se debe a una insuficiente administración de lípidos, con escaso aporte de ácidos grasos esenciales como linoleico, linolénico y araquidónico; de estos, solo el ácido linoleico es imprescindible en la dieta, pues los demás pueden sintetizarse a partir de este.

Cuando hay deficiencia de ácido linoleico, aparece y se acumula en el hígado un ácido graso anormal -el ácido eicosatrienoico- que contribuye con la aparición de las manifestaciones clínicas; estas casi siempre comienzan después de cuatro semanas de iniciada la nutrición con soluciones de aminoácidos y dextrosa, aunque de manera ocasional pueden manifestarse en los primeros 10 días.

Las características clínicas del déficit de ácidos grasos esenciales incluyen diarreas y malabsorción intestinal debido a cambios epiteliales en la mucosa intestinal, sequedad y descamación de la piel, caída del cabello y aumento de la susceptibilidad a las infecciones; también se puede encontrar trombocitopenia y disminución de la agregación plaquetaria, con tendencia al sangramiento, aumento de la fragilidad de los hematíes con anemia hemolítica e incremento de la permeabilidad capilar. Se señala, además, aumento de la presión intracraneal, alteraciones de la función hepática, osteoporosis y retardo en la cicatrización de las heridas. Para evitar esta complicación se debe aportar ácido linoleico en dosis mínima de 25 mg/kg/día, lo que se logra con el suministro de emulsiones de grasas al 10 %, dos o tres veces a la semana.

- Hiperlipidemia: puede aparecer durante la administración de infusiones de grasa o después de su suspensión; su magnitud y duración depende de la dosis y desaparece entre dos y cuatro días después de suspendidos los lípidos. Se diagnostica por la aparición de 2 a 3 mmol/kg de peso, y su aparición se evita con dosis de 0,5 a 1 mmol/kg/24 horas.
- Hiperuricemia: se presenta en pacientes con gota, en aquellos que tienen neoplasias y utilizan poliquimioterapia, o los que tienen caquexia avanzada con un desbalance en la producción y excreción de ácido úrico.

Complicaciones que dependen de la utilización de lípidos:

- Déficit de ácidos grasos esenciales: se debe a una insuficiente administración de lípidos, con escaso aporte de ácidos grasos esenciales como linoleico, linolénico

y araquidónico; de estos, solo el ácido linoleico es imprescindible en la dieta, pues los demás pueden sintetizarse a partir de este.

Cuando hay deficiencia de ácido linoleico, aparece y se acumula en el hígado un ácido graso anormal -el ácido eicosatrienoico- que contribuye con la aparición de las manifestaciones clínicas; estas casi siempre comienzan después de cuatro semanas de iniciada la nutrición con soluciones de aminoácidos y dextrosa, aunque de manera ocasional pueden manifestarse en los primeros 10 días.

Las características clínicas del déficit de ácidos grasos esenciales incluyen diarreas y malabsorción intestinal debido a cambios epiteliales en la mucosa intestinal, sequedad y descamación de la piel, caída del cabello y aumento de la susceptibilidad a las infecciones; también se puede encontrar trombocitopenia y disminución de la agregación plaquetaria, con tendencia al sangramiento, aumento de la fragilidad de los hematíes con anemia hemolítica e incremento de la permeabilidad capilar. Se señala, además, aumento de la presión intracraneal, alteraciones de la función hepática, osteoporosis y retardo en la cicatrización de las heridas. Para evitar esta complicación se debe aportar ácido linoleico en dosis mínima de 25 mg/kg/día, lo que se logra con el suministro de emulsiones de grasas al 10 %, dos o tres veces a la semana.

- Hiperlipidemia: puede aparecer durante la administración de infusiones de grasa o después de su suspensión; su magnitud y duración depende de la dosis y desaparece entre dos y cuatro días después de suspendidos los lípidos. Se diagnostica por la aparición de turbidez, con aspecto lipémico, del suero refrigerado en una muestra tomada 12 horas después de la suspensión de la infusión. Se señalan dos mecanismos causales:
 - Saturación de lipoproteína en la enzima lipasa de lipoproteína, con lo que disminuye el aclaramiento de la grasa circulante y se origina elevación transitoria de los triglicéridos y ácidos grasos.
 - Sobrecarga de la capacidad de la enzima lipasa de lipoproteína o defecto en la actividad de dicha enzima, lo que ocasiona elevación sérica de las grasas de mayor duración.
- Reacción coloidal: algunas veces después de la infusión de lípidos se ha descrito la aparición de taquicardia, hipotensión, frialdad, sudación, artromialgias, náuseas, vómitos, diarreas, cianosis, broncospasmo y lesiones

maculoeritematosas; todo lo cual se debe a elevada velocidad de administración o reacción alérgica a los aditivos utilizados para mantener estable la solución. Los síntomas desaparecen cuando se suspende o disminuye la velocidad de infusión y con glucocorticoides intravenosos.

- Síndrome de sobrecarga: esta complicación se presentaba tras la utilización de aceite de semilla de algodón, que contiene una sustancia denominada *gossypol*, la que se considera causa del síndrome. Aparece dolor agudo en el tórax, cianosis, disnea, rubor e hiperlipidemia; además, se presenta hepatomegalia y alteración de la función hepática provocada por la esteatosis.
- Uso de triglicéridos de cadena media: se han descrito complicaciones como cetoacidosis, debido al efecto cetogénico, y síndrome semejante a la encefalopatía hepática en pacientes con alteración de la función del hígado.

A pesar de los efectos adversos de las emulsiones grasas, se ha demostrado que la administración de las calorías no proteicas (del 30 al 50 %) en forma de grasas ocasiona mayor tolerancia a la glucosa, reducción de las complicaciones hepáticas y respiratorias, así como mejor control del balance hídrico.

Complicaciones relacionadas con los electrolitos, minerales y vitaminas:

- Dependen del metabolismo del agua:
 - Sobrehidratación: la sobrecarga de líquido es un problema frecuente, debido al gran volumen que se requiere para aportar las calorías necesarias; esta situación se ha logrado mejorar con el uso de lípidos que brindan mayor cantidad de energía por unidad de volumen.
 - Deshidratación: el déficit de agua ocurre rara vez, aunque puede suceder cuando hay pérdidas extraordinarias por fístulas, abdomen abierto, etc. Su tratamiento consiste en aumentar el aporte de agua libre.
- Dependen del metabolismo del sodio:
 - Hipernatremia: se debe al suministro excesivo de sodio o depleción de agua, por las grandes pérdidas que dependen de la aspiración gástrica, fístulas intestinales, abdomen abierto, etc., que provocan aumento de la osmolalidad extracelular. Esta situación puede agravarse con el uso de elevadas dosis de antibióticos en forma de sal sódica. El tratamiento consiste en administrar soluciones hipotónicas (dextrosa al 5 % o solución salina al 0,45 %).

- **Hiponatremia:** puede ocurrir en situaciones de hiperglicemia mantenida, que implica descenso de 2 mEq/L del sodio sérico por cada 100 mg/dL (5,5 mmol/L) de aumento de la glicemia. La hipopotasemia provoca que parte del sodio pase del espacio extracelular al intracelular, cuando se intercambia con el potasio. También puede ocurrir hiponatremia dilucional, por el excesivo aporte de agua o reducción del aclaramiento de agua libre.
- Dependentes del metabolismo del cloro. El uso de grandes volúmenes de soluciones de aminoácidos genera acidosis metabólica con incremento del cloro y se corrige al sustituir las sales cloradas por lactato o acetato. La hipocloremia, cuando existe alcalosis metabólica, puede presentarse con la aspiración gástrica, esto se evita con adecuada reposición de electrolitos.
- Dependentes del metabolismo del potasio: la hiperpotasemia no es frecuente si el paciente tiene una función renal adecuada; la acidosis metabólica puede provocar salida de potasio de las células, con aumento en el plasma, aunque el potasio corporal total esté normal o disminuido. La hipopotasemia es más frecuente y se debe a ingreso insuficiente de potasio sobre la base de las pérdidas y las necesidades anabólicas, ya que los requerimientos se encuentran aumentados principalmente cuando la energía se suministra en forma de glucosa, ya que su metabolismo facilita la entrada de potasio a la célula; además, se depositan alrededor de 3 mEq de potasio por cada gramo de nitrógeno sintetizado en la fase anabólica. Algunos fármacos como los corticosteroides y diuréticos pueden ser causa de déficit de potasio. El tratamiento consiste en una reposición adecuada.
- Dependentes del metabolismo fosfocálcico: la concentración de calcio sérico depende de las proteínas plasmáticas; una parte está unida a la albúmina y el resto se encuentra en forma ionizada, que es activo desde el punto de vista metabólico. El fósforo tiene un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos, participa en la composición de numerosas enzimas y es vital en la síntesis y almacenamiento de energía.
Rara vez aparece hipercalcemia, excepto en los casos de trastornos en la eliminación del calcio, cuando se administran grandes volúmenes de albúmina con elevadas concentraciones de calcio o tras la utilización de altas dosis de vitamina D.
La hipocalcemia es más frecuente, se debe a hipoalbuminemia que provoca descenso del calcio plasmático, pero con fracción ionizada normal, por lo que tiene

poca traducción clínica. La reducción de calcio iónico se acompaña de síntomas graves y puede depender de carencia de vitamina D, síndrome de malabsorción, hipomagnesemia, hiperfosfatemia y administración rápida de sangre citratada. Se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por presentar alargamiento del intervalo QT y aparición de extrasístoles en el electrocardiograma, disminución de la contractilidad miocárdica y tetania. La hipocalcemia relacionada con la hipoalbuminemia no requiere tratamiento, pero cuando disminuye el calcio ionizado se debe aportar gluconato o cloruro de calcio.

La hiperfosfatemia es también poco frecuente, aparece en pacientes que reciben cantidades excesivas de fosfato, durante la utilización de grandes volúmenes de soluciones grasas al 10 % que contienen fósforo, en la insuficiencia renal y en la rhabdomiólisis, ya que la rotura celular libera gran cantidad de fosfatos que se acumulan en el plasma. Las manifestaciones son hipotensión, tetania e insuficiencia renal, también se señala el paro cardíaco por depósito de fosfato cálcico en el miocardio. El tratamiento consiste en aumento de la hidratación para favorecer la diuresis y la utilización de hidróxido de aluminio oral que actúa como agente quelante del fósforo.

La hipofosfatemia es frecuente, ocurre de manera rápida, aun en enfermos que no tenían depleción previa de fosfatos; se debe a un aporte inadecuado, al utilizar soluciones con poca cantidad de fósforo y a la redistribución del fosfato sérico en las células o huesos, favorecido por la glucosa e insulina administrada. Las manifestaciones aparecen de 24 a 48 horas después de comenzado el anabolismo; no existe correlación entre los síntomas y el grado de hipofosfatemia, aunque se señala que las manifestaciones clínicas aparecen con valores plasmáticos menores que 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L). Entre los síntomas encontramos debilidad muscular, disminución de los reflejos osteotendinosos, irritabilidad, confusión mental, parestesias, dolor a la compresión de las masas musculares e incluso convulsiones.

En el electroencefalograma se observa ritmo delta y en la electromiografía hay disminución de la conducción nerviosa. En pacientes ventilados puede dificultarse o retrasarse la respiración espontánea. También ocurren modificaciones en el metabolismo de los hematíes, con descenso del 2,3 difosfoglicerato y el ATP intraeritrocitario, lo que incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y disminuye el transporte de este a los tejidos.

Cuando el fósforo plasmático es menor que 1 mg/dL (0,32 mmol/L) los hematíes adquieren forma esferoidal, se tornan rígidos y son destruidos fácilmente, con aparición de anemia hemolítica. Además, el ATP leucocitario descende, lo que disminuye su actividad fagocítica y quimiotáctica, por lo que se afecta la capacidad defensiva del organismo y aumenta el riesgo de sepsis.

La composición de la membrana plaquetaria se ve afectada por el déficit de ATP, ocurren trastornos de la hemostasia con trombopenia y tendencia a la hemorragia. El tratamiento consiste en la administración de fosfato de 20 a 40 mEq/día, en concentración de 10 a 15 mEq/L de solución; además, se debe aportar calcio para evitar la brusca depleción y aparición de tetania.

– Dependencia del metabolismo del magnesio: el magnesio es un ion intracelular que desempeña una función importante en la activación de enzimas, las que poseen muchas vías metabólicas en el interior de las células y en la formación proteica, por lo que tiene un consumo elevado durante la nutrición general y parenteral.

La hipermagnesemia solo se presenta si hay un aporte excesivo o en presencia de insuficiencia renal, origina hipotensión, hiporreflexia, debilidad y calambres musculares, náuseas y vómitos, alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y bloqueos cardiacos. Si es severa puede causar paro cardiaco en la diástole. Como medida terapéutica se utiliza el gluconato de calcio, ya que disminuye la toxicidad del magnesio y la diálisis para eliminar el ion en exceso. La deficiencia de magnesio ocurre con mayor frecuencia en pacientes malnutridos, con trastornos gastrointestinales (diarreas, síndrome de intestino corto, fístulas intestinales o aspiración nasogástrica prolongada), en alcohólicos y con el uso de diuréticos durante largos períodos.

Suele aparecer a las 3 o 4 semanas de iniciada la nutrición parenteral, cuando comienza la fase anabólica, pues en este momento por cada gramo de nitrógeno retenido, para formar proteínas, se necesitan 0,05 mEq de magnesio. Puede simular hipocalcemia, por lo que aparecen manifestaciones clínicas como excitabilidad neuromuscular con temblores, fasciculaciones, mioclonías, hiperreflexia, espasmos musculares y tetania. Junto con la hipomagnesemia pueden existir hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, estas se evitan mediante la administración de sulfato de magnesio de 200 a 300 mg/día, y como tratamiento se utilizan

8 g/día en 4 subdosis durante 48 horas, después 4 g/día durante tres días y por último continuar con 1 g diario.

– Deficiencia de oligoelementos: puede ocurrir déficit de zinc, cobalto, cromo, hierro, manganeso, selenio, molibdeno, yodo y flúor, que participan en diversos sistemas enzimáticos del organismo. Estas carencias se presentan durante la nutrición parenteral prolongada, las que se evitan mediante el aporte de productos con oligoelementos o la administración de plasma dos o tres veces por semana.

– Deficiencia de vitaminas: en la actualidad su presentación es rara, pues se suministran las vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Puede suceder al inicio de la administración de las hidrosolubles, ya que las liposolubles se almacenan en los tejidos. Los trastornos descritos con más frecuencia son las carencias de ácido fólico y de tiamina.

Complicaciones sépticas. Son frecuentes en los pacientes que reciben nutrición parenteral, lo que es favorecido por la malnutrición; la existencia de infecciones concomitantes en heridas abdominales, tracto urinario o aparato respiratorio; la utilización de antibióticos de amplio espectro; los medicamentos o situaciones clínicas que causan reducción de la inmunidad y la manipulación inadecuada de los catéteres venosos y los sistemas de infusión.

El catéter venocentral es la principal causa de esta complicación, porque facilita la penetración de gérmenes y altera los sistemas de defensa cutánea en el sitio de la venopunción, por lo que las bacterias de la piel pueden pasar a lo largo del catéter hacia el torrente sanguíneo. El riesgo de infección parece ser más elevado entre el tercer y quinto día de colocado el catéter, debido a que en su extremo, durante ese tiempo, se desarrolla un cúmulo de material fibrinoleucocitario, que favorece la anidación de bacterias y su diseminación.

Algunos autores señalan que después que se organiza la vaina de fibrina en el extremo distal del catéter, la colonización es más difícil. Se considera infección relacionada con el catéter al episodio séptico en que se aísla el mismo germen en la sangre y en la punta del catéter, sin que existan otros sitios infectados con dicho microorganismo. En su aparición influyen la técnica que se aplica al realizar el cateterismo, el lugar de inserción, la asepsia de la piel, el tipo de catéter y su tiempo de permanencia.

Existen otros componentes del sistema de infusión que son susceptibles a la contaminación, estos pueden ser las puertas de entrada de microorganismos como las conexiones del equipo con el frasco, las uniones en Y o llaves de tres pasos y las acodaduras del equipo

perfusor, que provocan remanso de los nutrientes y actúan como caldo de cultivo para los gérmenes.

El riesgo de infecciones a partir del sistema de infusión se incrementa cuando se administran medicamentos, sangre o se realizan mediciones de PVC en él, lo que implica mayor manipulación. Otra causa de infección rara es la contaminación de las soluciones.

Cuando existe fiebre y no aparece ninguna fuente de contaminación vascular, debe sospecharse una sepsis relacionada con el catéter, principalmente cuando la temperatura se mantiene elevada de manera persistente. En el paciente que se encontraba febril antes de la cateterización venosa profunda y el inicio de la nutrición parenteral, el diagnóstico es más difícil, se debe sospechar ante un aumento desacomodado de la fiebre o la aparición de una bacteriemia de causa inexplicable. Cuando se sospecha sepsis por catéter o ante la aparición de supuración o inflamación local en el sitio de entrada del catéter, es necesario retirarlo, y realizar de manera simultánea cultivos de sangre y de la punta del catéter.

Los gérmenes más frecuentes incluyen los habituales de la piel como *Estafilococos epidermidis*, *Estafilococos aureus* y bacterias gram negativas como *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Pseudomona aeruginosa*. Con frecuencia la infección es causada por especies de *Candida* que crecen con facilidad en las soluciones de nutrientes.

Para evitar las infecciones señaladas debemos tomar las medidas siguientes:

- Manufacturación y conservación adecuada de los nutrientes: si son preparados en el hospital, se deben cumplir todas las medidas de asepsia y antisepsia, así como utilizar cámaras de flujo laminar. Almacenar a 4 °C.
- Manipulación correcta del catéter y los sistemas de infusión.
- Utilizar catéteres de silicona, ya que provocan menos reacción hística y son menos trombogénicos.
- Asegurar el catéter para evitar su desplazamiento, lo que facilita la entrada de gérmenes.
- Cambio de catéter cada cinco a siete días. Algunos autores mantienen el catéter mientras no aparecen síntomas relacionados con él.
- Utilizar el sitio de inserción, antisépticos yodados o pomadas de antibióticos.

Contraindicaciones. Están relacionadas con los nutrientes utilizados:

- Contraindicaciones para la utilización de carbohidratos: estas no existen para el uso de la glucosa;

en los pacientes diabéticos hay que suministrar la insulina necesaria para evitar o controlar la hiperglicemia. La fructosa y el sorbitol están contraindicados en enfermos con deficiencia de lactasa 1,6 difosfatasa, y en los que sufren intoxicación por alcohol metílico.

– Contraindicaciones para la utilización de lípidos:

- Estados de hipoperfusión:

Síndrome de bajo gasto cardiaco.
Insuficiencia cardiaca.
Shock.

- Lesiones vasculares:

Infarto del miocardio.
Accidentes cerebrovasculares.
Arteriosclerosis.
Tromboflebitis.

- Otras:

Embarazo.
Úlcera gastroduodenal activa.
Trastornos del metabolismo de las grasas.
Anemia severa.
Insuficiencia hepática severa.

- Para el uso de los MCT:

Condiciones cetogénicas.
Hepatopatía avanzada.

– Contraindicaciones para la utilización de aminoácidos:

- *Shock*.
- Insuficiencia hepática.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGUIMIENTO DE LA NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Después de iniciada la nutrición artificial es necesario hacer observaciones que nos permitan conocer si se están cumpliendo sus objetivos y, sobre esa base, hacer las modificaciones que sean necesarias. Entre los elementos que se deben valorar tenemos:

- **Peso corporal:** es realmente una medida muy general para el éxito del apoyo nutricional, ya que depende del balance hídrico del paciente. Tiene mayor utilidad después de largos períodos de nutrición, para valorar el progreso.

- Balance nitrogenado (BN): es la forma más práctica para evaluar la eficacia de la nutrición; además, es esencial para el cálculo diario de las necesidades de aminoácidos y otros nutrientes. Se obtiene por la diferencia entre los ingresos y los egresos de nitrógeno.

$$BN = IN - EN$$

Los ingresos nitrogenados (IN) dependen de la cantidad de aminoácidos aportados por las soluciones de nutrición enteral o parenteral; las pérdidas o egresos de nitrógeno (EN) se estiman a partir del nitrógeno urinario, el nitrógeno fecal, las pérdidas cutáneas y otras pérdidas que pueden ocurrir. El método para obtener el nitrógeno urinario y las pérdidas de nitrógeno se describen en capítulos anteriores.

El balance nitrogenado debe oscilar entre -5 y +5 g/día y el valor óptimo es de +1 a +5 g/día. La negatividad mayor que 5 g/día indica que el paciente se encuentra en estado hipercatabólico o que el aporte de proteínas, calorías o ambas es insuficiente. El balance nitrogenado positivo acompaña la resolución de los procesos patológicos con cicatrización de las heridas y control de las infecciones.

- Balance calórico (BC): controla los ingresos y pérdidas calóricas.

$$BC = IC - EC$$

Los ingresos calóricos (IC) se obtienen mediante la suma de las calorías de todos los nutrientes aportados. Los egresos calóricos (EC) son similares al gasto energético total (GET); El resultado del balance calórico puede ser de -5 a +5 % del GET; se señala como valor óptimo cuando se encuentra entre -100 y +100 kcal.

- Otros métodos usados para evaluar el cumplimiento de los objetivos de la nutrición artificial incluyen:

- Normalización de las cifras de albúmina, transferrina y fibronectina.
- Reducción de la excreción urinaria de 3 metilhistidina.
- Positivización de las pruebas de intradermorreacción.

Para el seguimiento de la nutrición artificial se debe evaluar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico del enfermo, su situación metabólica y el surgimiento de complicaciones. La frecuencia de realización de estas determinaciones varía en dependencia del autor revisado; nosotros consideramos que no debemos regirnos por un esquema fijo, sino analizar los requerimientos de

cada paciente. A continuación se enumeran las investigaciones realizadas y su frecuencia.

- Peso corporal diario cuando existen condiciones para ello.
- Balance hidromineral, calórico y nitrogenado diariamente.
- Benedict e Imbert cada tres o cuatro horas, al inicio de la nutrición y en caso de sepsis, pancreatitis, politraumatismos, posoperatorio o diabetes. Si hay glucosuria intensa puede ser necesario realizar estos con más frecuencia hasta lograr el control; en las demás situaciones se determinan cada 6 horas.
- Glicemia cada 12 horas en los primeros días hasta regular la velocidad de infusión de las soluciones de nutrientes, después diariamente o cada dos días.
- Hemograma: se debe hacer diario al inicio de la nutrición, después cada tres o cuatro días, sobre todo si se utilizan lípidos por vía parenteral por la posibilidad de que se produzca hemólisis.
- Determinación diaria de urea en orina de 24 horas.
- Urea y creatinina séricas, diario, en los primeros tres días o en caso de que exista daño renal; en otras situaciones cada tres o cuatro días.
- Ionograma en sangre cada 12 horas los primeros dos o tres días, cuando los valores se estabilizan realizarlo diariamente.
- Ionograma en orina, diario los primeros dos o tres días o si hay pérdidas aumentadas de electrolitos. Después cada tres o cuatro días.
- Osmolalidad del plasma y la orina diariamente.
- Turbidez lipémica del suero (*test* de Friderickson) diariamente cuando se utilizan lípidos como fuente energética. Se debe tener en cuenta que la sangre se extrae 12 horas después de finalizada la infusión de grasas.
- Hay otros exámenes que se deben realizar al comienzo de la nutrición artificial y después semanalmente:
 - Calcio y fósforo.
 - Lipidograma.
 - Hierro sérico.
 - Proteínas totales y fraccionadas.
 - Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.
 - Prueba de Coombs cuando se utilizan lípidos intravenosos.
 - Ácido úrico.
 - Transferrina.
 - Fibronectina.

También se deben realizar hemogasometrías cuando sea necesario y coagulograma al iniciar el tratamiento y después en dependencia de la sospecha de alteraciones en la coagulación.

NUTRICIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

NUTRICIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA (ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA)

El hígado participa en el metabolismo y la conservación de la homeostasis del organismo mediante complejos procesos bioquímicos y fisiológicos, lo que contribuye a las grandes dificultades que se presentan durante el tratamiento de los pacientes con función hepática alterada. La desnutrición es frecuente en las hepatopatías crónicas y afecta de forma adversa la función y estructura celular del hígado, lo que depende del incremento de los requerimientos nutricionales cuando hay hipermetabolismo.

Las alteraciones metabólicas que ocurren en las hepatopatías crónicas incluyen:

- Aumento del glucagón plasmático e hiperinsulinemia con incremento de la relación glucagón/insulina.
- Aumento de la adrenalina y el cortisol plasmáticos por la reducción de su degradación hepática.
- Glucogenólisis acelerada con disminución de los depósitos de carbohidratos en forma de glucógeno.
- Hiperглиcemia como causa del aumento de la gluconeogénesis hepática y renal, de la disminución de la captación de la glucosa dependiente de insulina (por disminuciones de la resistencia periférica a la insulina y de los receptores de insulina) y disminución de la glucólisis hepática.
- Hiperamonemia debida a un aumento de la desaminación y la gluconeogénesis e incremento de la degradación de las proteínas en el colon por las bacterias locales.
- Catabolismo proteico acelerado por la alteración de la utilización de la glucosa y la grasa.
- Aumento de aminoácidos aromáticos en el plasma y cerebro: se debe a la disminución de la depuración hepática, mayor liberación a la circulación con menor incorporación a las proteínas y la hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. Los aminoácidos aromáticos comprenden la fenilalanina, la tirosina y el triptófano.
- Disminución de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) en el plasma por la hiperinsulinemia, el aumento de la degradación muscular con mayor captación por el hígado y la utilización como fuente de energía.
- Disminución de la depuración hepática de metionina, glutamina, asparagina e histidina con su aumento en el plasma.
- Aumento de los ácidos grasos libres en sangre y reducción de la capacidad de la depuración de los triglicérido exógenos, con intolerancia a la administración de grandes cantidades de lípidos.

La encefalopatía hepática es la expresión más severa de la insuficiencia hepática, por lo que las alteraciones señaladas están más pronunciadas.

Teorías patogénicas de la encefalopatía hepática:

- Teoría del sinergismo: en la insuficiencia hepática, la encefalopatía y el coma dependen de los efectos sinérgicos de las toxinas acumuladas. Entre las toxinas identificadas se encuentran el amoníaco, el mercaptan y los ácidos grasos, por lo que la acumulación de amoníaco y sus efectos sobre el SNC son el eje de esta teoría.
- Teoría de los neurotransmisores falsos: en la enfermedad hepática se altera el patrón de los aminoácidos séricos, con disminución de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y aumento de los aminoácidos aromáticos, lo cual provoca la entrada de fenilalanina, tirosina y triptófano al cerebro, con fabricación de neurotransmisores falsos como la octopamina y la reducción de la síntesis de dopamina y noradrenalina.
- Teoría combinada: el amonio entra al cerebro y se combina con glutamato para formar glutamina, esta se elimina por la vía que entran los aminoácidos aromáticos al cerebro, lo que incrementa el desbalance de los aminoácidos.

Tratamiento nutricional. Su objetivo es proporcionar suficiente cantidad de calorías y proteínas sin inducir o agravar la encefalopatía, que asegura la disponibilidad de sustratos energéticos para las mitocondrias hepáticas. La nutrición artificial permite conservar la función hepática, lo cual promueve la regeneración del hígado, aunque la intolerancia a las proteínas es un factor limitante. Se debe administrar una adecuada cantidad de calorías para satisfacer el GET, pero se debe mantener una glicemia por debajo de 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

El uso de grasas es contradictorio, ya que existen evidencias de que los ácidos grasos pueden desplazar el triptófano de su unión hacia la albúmina, lo que incrementa el riesgo de encefalopatía; sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática degradan los lípidos entre 50 y 80 % por encima de lo normal, por lo que estos nutrientes son un sustrato importante en dichos pacientes. Se deben usar de manera cautelosa emulsiones de ácidos grasos esenciales y no utilizar lípidos MCT, pues estos favorecen la aparición de encefalopatía.

Los pacientes con hepatopatía crónica están hipoproteinéuticos debido a la reducción de los depósitos corporales y de la síntesis de proteínas, pero el aporte de proteínas da como resultado hiperamonemia con

agravamiento de la encefalopatía. La utilización de aminoácidos de cadena ramificada normaliza el patrón de aminoácidos séricos y puede evitar o revertir la encefalopatía.

Los enfermos que no tienen manifestaciones neurológicas toleran los preparados comerciales de aminoácidos, siempre que se limiten a 50 o 60 g/día y se asocien con cantidades suficientes de dextrosa hipertónica; sin embargo, cuando existe encefalopatía se deben utilizar las soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, ya que estos compiten con los aminoácidos aromáticos por el transporte a través de la barrera hematoencefálica, los que regulan el flujo de otros aminoácidos a través de las membranas de los miocitos, y pueden proporcionar hasta el 30 % de los requerimientos energéticos para el músculo esquelético, corazón y cerebro.

Las soluciones de aminoácidos utilizadas en estos pacientes (soluciones HEPA) contienen todos los aminoácidos esenciales, alrededor de 40 % de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), 15 % de arginina que activa la destoxicación del amonio en el hígado y un aporte balanceado de aminoácidos no esenciales.

NUTRICIÓN EN EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) Y LA SEPSIS

El SIRS y la sepsis ocasionan un estrés metabólico aumentado que implica rápido desarrollo de desnutrición proteico-calórica. Cada vez que se destruye 1 g de proteínas, se pierde 1 g de función o de sostén corporal; durante estas situaciones suceden importantes cambios metabólicos que incluyen:

- Ocurre hipermetabolismo con gran lipólisis y formación de acetil CoA a partir de los ácidos grasos libres. Las altas concentraciones de acetil CoA dificultan la oxidación de piruvato y facilitan su desvío hacia la gluconeogénesis.
- Ocurre hipercatabolismo porque la respuesta hormonal al estrés estimula la proteólisis del músculo esquelético y la hidrólisis de los aminoácidos de cadena ramificada, que son utilizados para generar energía.
- Disminuye el consumo de oxígeno (VO_2) con reducción del metabolismo aerobio y paso al metabolismo anaerobio.
- Aumento de la retención de agua debido a incremento en la aldosterona y la ADH, lo que limita el volumen de líquido que se debe administrar.

- Existen niveles altos de glucosa y a su vez el aporte de carbohidratos aumenta el estrés metabólico; aparece hiperglicemia por el efecto de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol y catecolaminas), que disminuyen la oxidación de la glucosa, estimulan la gluconeogénesis y causan resistencia a la insulina.
- La formación de cuerpos cetónicos disminuye con la reducción del aclaramiento periférico de triglicéridos que se elevan en la sangre y deben ser eliminados por los macrófagos, los que se saturan y no funcionan normalmente.
- El metabolismo cambia hacia las proteínas: el glucagón acelera la gluconeogénesis hepática que utiliza como sustrato las cadenas de carbono derivadas de los aminoácidos procedentes del músculo esquelético, fundamentalmente alanina y glicina, cuya producción está aumentada por la transaminación de los aminoácidos de cadena ramificada en el músculo.

El nitrógeno que resulta de la desaminación de los aminoácidos forma urea, la cual se excreta a través de los riñones y, si la función renal es normal, es un equivalente del catabolismo proteico endógeno.

Las células de la mucosa intestinal o enterocitos utilizan como sustrato energético preferente la glutamina, que se produce sobre todo en los pulmones.

Tratamiento nutricional. El objetivo del tratamiento nutricional es limitar el catabolismo y proporcionar suficientes proteínas y calorías para mantener los mecanismos de defensa del huésped, la fuerza de los músculos respiratorios y la integridad del parénquima pulmonar. Se deben administrar las calorías calculadas a partir del GET, aunque algunos autores recomiendan aportar solo de 30 a 35 kcal/kg/día, siempre que se mantenga una relación de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno de 80 a 100 kcal/g.

Los carbohidratos se suministran como glucosa; se recuerda que en estos pacientes la producción de glucosa hepática está cercana a la tasa máxima de utilización, por lo que hay limitaciones de tolerancia a la glucosa exógena y no se debe sobrepasar de 20 kcal/kg/día en forma de carbohidratos. Los lípidos deben comprender entre el 30 y 50 % de los requerimientos de energía, es oportuno el uso de triglicéridos de cadena media.

El aporte proteico debe ser de 1 a 2 g/kg/día en forma de soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada. La glutamina es un aminoácido no esencial, importante para el mantenimiento de la integridad intestinal y para preservar la masa muscular, así como mejorar el estado de la función inmune; se

consume rápido durante situaciones de estrés, por lo que se aporta por vía parenteral (en forma de dipéptidos) o enteral para reducir el catabolismo proteico y la atrofia muscular e intestinal.

Las vías empleadas para el aporte de los nutrientes son la enteral, sobre todo yeyunal y parenteral, esta última si hay malfunción del tubo digestivo o requerimientos excesivamente elevados. Es razonable también combinar la nutrición enteral y parenteral en los enfermos que no pueden tolerar bien la primera vía.

NUTRICIÓN E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Insuficiencia respiratoria aguda. Estos pacientes presentan elevadas pérdidas proteicas, acompañadas de altas demandas metabólicas y energéticas que están provocadas por alteraciones del sistema endocrino y por otros factores como fiebre, infecciones y medidas terapéuticas que implican desarrollo de desnutrición. Estos pacientes tienen producción de CO_2 (VCO_2) elevada con Vd/Vt alto, lo que provoca incremento del volumen-minuto respiratorio y del trabajo de la ventilación.

Las dietas hipercalóricas o con exceso de carbohidratos provocan lipogénesis con desviación del cociente respiratorio (RQ) de 0,7 a 1, lo que incrementa la producción de CO_2 . Esto puede disminuirse cuando se modifica el patrón respiratorio en los pacientes ventilados (incremento de la ventilación), se reduce el total de calorías aportadas o se incrementa la proporción de grasas de la dieta hasta 50 %. Todos los días se debe utilizar de 1,2 a 1,3 g de proteínas/kg de peso.

Insuficiencia respiratoria crónica. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan con frecuencia desnutrición debido al hipermetabolismo, las alteraciones de la salivación y la deglución, todo esto provocado por la disnea y los fármacos utilizados en su tratamiento. La desnutrición causa disminución de la masa muscular respiratoria, con descenso de las presiones inspiratorias, reducción de la capacidad vital y de la ventilación máxima, además, causa alteración de las estructuras del pulmón que puede incrementar el enfisema y originar trastornos inmunológicos que deterioran las defensas pulmonares.

El aporte calórico debe limitarse al GET (no se utiliza para su cálculo más del 20 % por encima de las calorías obtenidas mediante la fórmula de Harris-Benedict). En caso de que el enfermo tenga una función pulmonar limítrofe sin ventilación, o cuando exista dificultad para el "destete", se deben emplear dietas hipocalóricas o dietas enriquecidas con lípidos, que apor-

ten el 50 % de las calorías, lo cual reduce la producción de CO_2 y los requerimientos ventilatorios.

El aporte de proteínas debe ser elevado (1 a 1,5 g/kg/día), lo que estimula el centro respiratorio y provoca aumento del volumen-minuto. La administración de aminoácidos de cadena ramificada reduce la producción de serotonina, que es un inhibidor de la respiración.

NUTRICIÓN, ANESTESIA Y CIRUGÍA

El paciente que recibe nutrición parenteral, y es sometido a una intervención quirúrgica, tiene riesgo de presentar hipoglicemia intraoperatoria, lo que se puede evitar con el mantenimiento de infusión continua de glucosa durante la operación. En esta situación podemos utilizar dos variantes:

- Sustituir las soluciones de nutrición parenteral por dextrosa al 10 %, sin insulina el día de la intervención.
- Mantener la nutrición parenteral durante la operación, pero con un ritmo de infusión que se corresponda con la mitad de la utilizada previamente. Algunos autores consideran esta técnica más ventajosa, ya que proporciona suficientes calorías con menor volumen, lo cual reduce el peligro de sobrecarga de volumen.

En el transoperatorio, además de la glicemia, se deben vigilar los niveles séricos de electrolitos, debido al riesgo de aparición de hipopotasemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia.

NUTRICIÓN EN LOS CASOS DE FÍSTULAS DIGESTIVAS

Los objetivos del tratamiento en los casos de fístulas entéricas están encaminados a disminuir el flujo a través del trayecto fistuloso y mejorar el estado nutricional para que sea posible el cierre de la fístula.

Los pacientes con fístulas de la porción inferior del tracto gastrointestinal, que tienen gasto elevado, necesitan con mayor frecuencia nutrición parenteral. Las fístulas traumáticas tienen alta incidencia de cierre espontáneo en pacientes con nutrición parenteral, pero los resultados son pobres cuando hay obstrucción distal o afección orgánica subyacente como enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer o enteritis por radiación. La causa más común de muerte en estos enfermos es la sepsis incontrolable.

Se puede utilizar nutrición enteral en los pacientes con fístulas proximales (esofágicas o gastrointestinales),

con aporte distal a estas, en las fístulas colónicas distales y en las fístulas crónicas que drenan poco. En las dos últimas situaciones es preferible el uso de dietas con fórmula definida o elementales.

NUTRICIÓN EN LOS CASOS CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

En las resecciones masivas de intestino, cuando solo quedan de 60 a 80 cm de intestino delgado, el paciente necesita nutrición parenteral prolongada, aunque en la medida que el intestino se adapta, hay mejor tolerancia a los líquidos orales; por ejemplo, en el síndrome de intestino corto, los pacientes están normometabólicos, y el aporte de energía debe ser igual al gasto energético basal, corregido por el factor actividad, aunque en los pacientes muy emaciados se puede administrar un aporte calórico mayor para lograr aumento de peso; además, es necesario suministrar cantidades sustanciales de líquidos (de 6 a 8 L/día), sodio (de 300 a 400 mEq/día), potasio (de 100 a 200 mEq/día), así como otros electrolitos y oligoelementos.

NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Esta entidad incluye la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn o enteritis regional. El ingreso dietético disminuido, la malabsorción, la enteropatía con pérdida de proteínas y las operaciones abdominales múltiples causan, con frecuencia, un estado de malnutrición crónica; también se incluyen las diarreas, que provocan deshidratación y pérdida excesiva de sodio, potasio, magnesio y zinc. En estos enfermos es vital el suministro adecuado de líquidos, electrolitos y elementos traza, además de la energía y las proteínas, para preservar o recuperar la masa de células corporales y los mecanismos de defensa del huésped.

Debemos utilizar nutrición parenteral en el preoperatorio para permitir el reposo intestinal, así como en los enfermos que han sufrido resecciones intestinales masivas con insuficiencia intestinal permanente. La nutrición enteral es preferible cuando es tolerada, ya que preserva la función de la barrera intestinal y reduce la respuesta inflamatoria sistémica. El gasto energético es casi siempre mayor que el estimado por la fórmula de Harris-Benedict, lo que se atribuye a un elevado estrés provocado por la enfermedad.

Cuando se utiliza nutrición enteral no se encuentran diferencias entre las dietas poliméricas y las elementales; las ventajas de esta vía son: más fisiológica, menos costo y menos complicaciones, así como aporta glutamina intraluminalmente.

NUTRICIÓN PREOPERATORIA

La repleción nutricional preoperatoria reduce la frecuencia de complicaciones en el posoperatorio (por ejemplo, las infecciosas), mejora la cicatrización y curación de las heridas, además proporciona ganancia de peso. Se recomienda su uso durante 7 a 10 días en pacientes que tienen la albúmina sérica al ingreso menor que 30 g/L, con pérdida de peso reciente no intencional del 10 % o mayor que el peso habitual o con anergia cutánea; se debe utilizar de 30 a 45 kcal/kg/día con un suministro de 1,2 a 1,5 g/kg/día de proteínas; si la función gastrointestinal está intacta se puede usar la vía enteral.

NUTRICIÓN Y PANCREATITIS

La mayor parte de los episodios de pancreatitis aguda son breves y autolimitados, rara vez necesitan apoyo nutricional; sin embargo, en pacientes con enfermedad grave ocasionan trastornos sistémicos y metabólicos que dependen de las toxinas y enzimas hidrolíticas circulantes, de los cambios hemodinámicos y cardiovasculares, así como de la destrucción extensa de tejido pancreático que genera grandes alteraciones metabólicas sistémicas.

Esta enfermedad induce hipermetabolismo con aumento de los requerimientos de calorías y proteínas, además, muchos pacientes tienen depleción nutricional previa provocada por la ingestión crónica de alcohol o enfermedades del hígado o vías biliares, con disminución de las proteínas plasmáticas, de los aminoácidos esenciales y de casi todos los aminoácidos en el hígado, así como mayor utilización de aminoácidos endógenos provenientes del músculo.

En la pancreatitis aguda grave se debe iniciar la nutrición parenteral o la nutrición enteral distal al páncreas, para asegurar adecuado suministro de nutrientes, estimular y conservar la inmunocompetencia, mientras que el tubo digestivo y el páncreas permanecen en reposo.

En la fase aguda se prefiere la nutrición parenteral, ya que la gastrina secretada durante la nutrición enteral tiene efecto estimulante sobre el páncreas e incrementa

su secreción. La nutrición enteral está indicada cuando las fases cefálica, gástrica e intestinal de la estimulación pancreática se pueden evitar mediante el suministro distal de alimentos al duodeno (nutrición yeyunal).

Este método es el de preferencia, aunque hay complicaciones de la pancreatitis que pueden impedir su uso (obstrucción del intestino delgado, enteritis, fístulas entero-entéricas o entero-cutáneas e íleo paralítico).

La nutrición parenteral minimiza la secreción exógena del páncreas, con reducción de la autodigestión, además asegura el suministro óptimo de nutrientes, compensa el estado catabólico y estimula y conserva la inmunocompetencia con disminución de las complicaciones.

Tratamiento nutricional. Los niveles elevados de aminoácidos circulantes frenan la secreción de colecistocinina-pancreozimina y la secreción exocrina del páncreas, por lo que se utilizan soluciones de aminoácidos cristalinos enriquecidos con valina, isoleucina, alanina y arginina, que se encuentran disminuidos en el plasma y los tejidos de estos enfermos, lo cual mejora el equilibrio nitrogenado y ayuda a la normalización del perfil sérico de aminoácidos.

La dextrosa hipertónica suprime el volumen de líquido y la concentración de enzimas proteolíticas en la secreción pancreática, lo que se atribuye en parte al aumento de la osmolalidad del suero; sin embargo, con frecuencia estos pacientes tienen alteraciones en la capacidad de oxidación de la glucosa, con disminución de la utilización de los carbohidratos exógenos, que limita su aporte.

El uso de lípidos se debe limitar a pacientes desnutridos, en situaciones de intolerancia grave a la glucosa y aparición de insuficiencia hepática o aumento de la PaCO₂. Entre las limitantes para el uso de grasas tenemos la asociación frecuente de pancreatitis y trastornos del metabolismo lipídico, el aumento de la secreción pancreática provocada por las grasas y el daño de la membrana capilar con liberación de enzimas pancreáticas ocasionado por los ácidos grasos libres.

La mejor combinación que se debe utilizar son las soluciones de aminoácidos y dextrosa hipertónica (30 %), sin grasas o usar estas como fuente de ácidos grasos esenciales, que además, contenga los requerimientos apropiados de electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Se debe administrar albúmina adicional para mantener la concentración plasmática por encima de 30 g/L, lo que disminuye los edemas, el íleo y las alteraciones de la presión oncótica del plasma. Los pacientes con grave destrucción pancreática pueden necesitar cantidades elevadas de insulina para controlar la glicemia.

NUTRICIÓN E INSUFICIENCIA RENAL

Los pacientes con función renal alterada tienen una ingestión inadecuada de alimentos debido a los síntomas urémicos como anorexia, náuseas y vómitos, lo que se asocia con hipercatabolismo con aumento en la degradación de la proteína muscular y reducción de la síntesis proteica provocada por aumento del glucagón y las catecolaminas, que ocasiona además determinado grado de resistencia a la insulina, todo lo cual contribuye a la desnutrición que presentan estos enfermos.

En la insuficiencia renal aguda aparece hiperglicemia, provocada por aumento de la producción hepática de glucosa, que está suprimida por la infusión de glucosa exógena, debido a incremento en la gluconeogénesis; además, existe resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. Se presenta alteración de la lipólisis por disminución de la actividad de las lipasas, con lo que se retarda la eliminación de los lípidos administrados por vía intravenosa, tanto los triglicéridos de cadena larga como los de cadena mediana.

El catabolismo proteico se acelera con la liberación excesiva de aminoácidos del músculo esquelético, que se asocia con un defecto en la utilización de los aminoácidos para la síntesis de nuevas proteínas musculares, por lo que el metabolismo se desvía hacia el hígado en el que participan en la gluconeogénesis, ureagénesis y síntesis de proteínas de fase aguda.

Tratamiento nutricional. En estos enfermos está alterada la función reguladora de los riñones, se reduce la tolerancia al ingreso de nutrientes y los requerimientos están determinados por la enfermedad subyacente, las complicaciones asociadas y el tipo de tratamiento extracorpóreo utilizado. El GET está determinado por la enfermedad subyacente y no por la propia insuficiencia renal; el aporte calórico insuficiente causa pérdida de los depósitos de grasa y aumenta la gluconeogénesis, lo que puede tener un impacto negativo en el equilibrio nitrogenado. El aporte excesivo de calorías es indeseable, ya que ocasiona hígado graso, producción aumentada de CO₂, estimula la liberación de catecolaminas y provoca mayor depósito de grasa que de músculo. Se ha recomendado un suministro calórico del 75 % del GET, si se desea pérdida de grasa, y del 100 % o mayor, si el objetivo es mantener o aumentar los depósitos de grasa.

La glucosa es el principal sustrato energético en estos enfermos, pero debido a la alteración en la utilización de la glucosa, se necesita con frecuencia el uso de insulina exógena para mantener la normoglicemia. Del 20 al 25 % de los requerimientos energéticos pueden

administrarse en forma de grasas, se debe tener siempre en cuenta la tolerancia del paciente para emplearla. La dosis de 1 g/kg/día no aumenta de forma importante el nivel de triglicéridos séricos; el uso de mezclas de LCT y MCT tiene la ventaja de ser eliminados más rápido del plasma y metabolizados de forma independiente de la carnitina; sin embargo, el defecto en la lipólisis no puede ser evitado con los MCT.

El aporte de proteínas no debe ser menor que 10,8 g/kg/día; se debe tener en cuenta que un ingreso mayor que 1 g/kg/día, solo promueve la formación de urea y otros productos nitrogenados. Cuando se utilizan procedimientos dialíticos extracorpóreos, intermitentes o continuos, se debe elevar el ingreso proteico en 0,2 g/kg/día, para compensar las pérdidas adicionales de aminoácidos.

Las soluciones pueden ser solo de aminoácidos esenciales, combinaciones de aminoácidos esenciales y no esenciales y soluciones nefro, que contienen diferentes proporciones de aminoácidos esenciales unidos a aminoácidos no esenciales específicos que pueden ser esenciales en los pacientes con insuficiencia renal. También se utilizan las mezclas de aminoácidos esenciales con histidina, arginina o ambas. Los aminoácidos se deben administrar con adecuado aporte de calorías no proteicas, para que se utilice el nitrógeno de la urea en la síntesis de aminoácidos no esenciales y se establezca o disminuya el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN).

En la insuficiencia renal aguda, al igual que en otras enfermedades catabólicas, se han usado las soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, pero no se ha demostrado que tengan efecto anticatabólico o que puedan ser beneficiosas. También se ha utilizado la infusión de cetos, que son transaminados a los aminoácidos correspondientes, reutilizando los catabolitos nitrogenados, lo que provoca anabolismo, mejoría del patrón de aminoácidos séricos y descenso de la urea en sangre, pero no altera la evolución de la enfermedad renal.

El catabolismo proteico se evalúa a partir de la urea en orina, ya que todo el nitrógeno liberado durante la degradación proteica es convertido en urea. En la insuficiencia renal debemos considerar el aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, como parte del nitrógeno excretado, lo que debe ser tomado en cuenta al realizar el balance nitrogenado. Podemos calcular el aumento del BUN mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Cambio del BUN (g)} = 0,6 \times \text{kg} (\text{BUNf} - \text{BUNi})$$

donde:

BUNi: medición inicial del nitrógeno ureico sanguíneo.

BUNf: medición actual o final del BUN.

Para determinar las pérdidas totales de nitrógeno debemos sumar el nitrógeno urinario, las pérdidas extrarrenales y el cambio del BUN.

La nutrición enteral puede ser usada cuando permite la función intestinal; no se deben recibir alimentos durante la realización de la hemodiálisis, pues el riesgo esplácnico es menor y esto puede provocar síntomas gastrointestinales. La nutrición parenteral se recomienda cuando la vía enteral no es funcional o accesible, o no es posible aportar por ella todos los requerimientos nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Apelgren KW, Wilmore DW. Cuidados Nutricionales del Enfermo Crítico. *Clin Quir Norteam* 1983;2:489-499.
- Bach AC, Kolpek JH. Triglicéridos de Cadena Media: Visión actualizada. *Am J Of Clin Nutrition* 1982;36: 950-962.
- Bengmark S, Gianotti L. Nutritional Support to prevent and treat Multiple Organ Failure. *World J Surg* 1996;20:474-481.
- Bennpopti PN, Bistran B. Practical aspects and complications of total parenteral nutrition. *Crit Care Clin* 1987;3:115-131.
- Blau SA; Nutritional support of the Neurosurgical patient. *Anesthesiology. Clin Nort Am.* 1987;5(3):653-673.
- Brinson RR, Pitts WM. Enteral Nutrition in the Critically ill patient: Role of hipoalbuminemia. *Crit Care Med* 1989;17(4):220-225.
- Brown RO. Effect of albúmina supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988;16(12): 1177-1182.
- Bounpane EA. Use of fibronectin and somatomedin C as nutritional markers in the enteral nutrition support of traumatized patients. *Crit Care Med* 1984;17(2):126-132.
- Bower RH, Muggia-Sullam M, Vallgren S. Branched chain amino acid- enriched solutions in the septic patient: A randomized prospective trial. *Ann Surg* 1986;203:13-20.
- Braga M, Gianotti I, Vignali A. Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24-30.
- Caldwell MD. Necesidades nutricionales normales. *Clin Quir Norteam* 1981;3:447-494.
- Clevenger FW. Nutritional support in the patient with the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Am J Surg* 1993;165(21): 685-745.
- Cerra FB. Hypermetabolism organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987;101:1-14.
- Compher CH. Apoyo Nutricional en la Insuficiencia Renal. *Clin Quir Norteam* 1991;3:619-631.
- Couse N, Pickford LR, Mitchell CJ. Total parenteral nutrition by peripheral vein. Substitute or supplement to the central venous route? A proposit Trial. *Clin Nutrition* 1993;12: 213-216.
- Dark DS, Pingleton SK. Nutrition and nutritional support in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 1993; 8: 16-33.
- Demling RH, De Biase MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995;11:651-673.
- Druml W. Nutritional support in Acute Renal Failure. *Clin Nutrition* 1993; 12:196-207.

- Dudrick SJ. Pasado, Presente y Futuro del apoyo nutricional. *Clin Quir Norteam* 1991;3:459-468.
- Elia M. Artificial Nutrition support in Clinical practice in Britain. *J Royal College of Physicians* 1993;27(1):8-15.
- Elwyn DH. Gasto Energético en pacientes quirúrgicos. *Clin Quir Norteam* 1981;3:529-539.
- Elwyn DH, Burztein S. Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support. Part I. *Nutrition* 1993; 9(1): 50-66.
- Elwyn DH, Burztein S. Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support. Part II. *Nutrition* 1993; 9(2): 164-177.
- Elwyn DH, Burztein S. Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support. Part III. *Nutrition* 1993; 9(3): 255-267.
- Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, Zoli M, Marchesini G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *JPEN* 1996; 20: 159-164.
- Giner M, Curtas S. Adverse metabolic consequences of nutritional support: macronutrients. *Surg Clin Nort Am* 1986; 66(5): 1025-1047.
- Giovannini JVO. Calorimetric response to amino acids infusion in sepsis and critical illness. *Crit Care Med* 1988;16(7):667-670.
- Grant JP. Técnicas actuales de valoración nutricional. *Clin Quir Norteam* 1981;3:427-453.
- _____. Nutritional support in critically ill patients. *Ann Surg* 1994;220(5): 610-616.
- Heyland DK, Cook DJ, Guyan GH. Enteral nutrition: A critical appraisal of the evidence. *Int Care Med* 1993;19:435-442.
- Heyland DK, Mac Donald S, Keefe L, Drover JW. Effect of Total Parenteral Nutrition in the critically ill patient. *Crit Care Internat* 1999;9(3):10-12.
- Hunter DC. Resting energy expenditure in the critically ill. Estimations vs measurement. *Br J Surg* 1988;75:875-878.
- Jeejeebhoy KM. Total parenteral nutrition by peripheral venous infusion. *Acta Chir Scand* 1980;507:414-420.
- Jeejeebhoy KM, Megnid MM. Assessments of nutritional status in the oncologic patient. *Surg Clin Nort Am* 1986; 66: 1077-1090.
- Johnson RC, Cohen R. Metabolismo de emulsiones de triglicéridos de cadena media. *Nutrition International* 1986; 2(3): 150-158.
- Kinsella JE, Lokesh B. Dietary lipids, eicosanoids and the immune system. *Crit Care Med* 1998;18:945-1125.
- Kirkpatrick JR. The therapeutic advantages of a balanced nutritional support system. *Surgery* 1981;89(3):370-374.
- Konstantinides F. Advances in Nutritional Monitoring and management of Hospitalized patients. *Crit Care International* 1998; 8(3): 7-8.
- Koretz R. Nutritional supplementation in the UCI: How critical is nutrition for the critically ill? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 570-573.
- Kudsk KA. Nutrición en trauma y quemados. *Clin Quir Norteam* 1982; 62(1): 183-192.
- Latifi R. Tratamiento nutricional en la pancreatitis aguda. *Clin Quir Norteam* 1991;3:601-618.
- _____. Apoyo nutricional en la insuficiencia hepática. *Clin Quir Norteam* 1991;3:587-600.
- Leite JF. Value of nutritional parameters in the prediction of postoperative complications in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 1987;74(5):426-429.
- Lloyd CS, Mullen JL. Valoración nutricional e indicaciones para el apoyo nutricional. *Clin Quir Norteam* 1991;3:459-468.
- Ludes PB. Validity of urinary urea nitrogen as a measure of total urinary nitrogen in adult patient requiring nutrition. *Clin Quir Norteam* 1989;17(4):309-312.
- Mac Burney M, Wilmore DW. Justificación para los cuidados nutricionales. *Clin Quir Norteam* 1981;3:555-565.
- Megnid MM. Inanición no complicada y con estrés. *Clin Quir Norteam* 1981;3:515-528.
- Montejo JC y Grupo de Trabajo de Metabolismo y nutrición de la SEMIUC. Nutrición Enteral: indicaciones y dietas enterales. *Med Intensiva* 1994;18(8):386-392.
- _____. Complicaciones Gastrointestinales de la Nutrición Enteral. *Med Intensiva* 1994;18(8):416-425.
- Monzón JRT, Ramsden CW, Macfie J. Inmunorestorative effect of lipid emulsions during total parenteral nutrition. *Br J Surg* 1986;73:843-846.
- Moore FD. Energy and maintenance of the body cell mass. *JPEN* 1980;4:228-232.
- Moore FD, Moore EE. The benefits of enteric feeding. *Adv Surg* 1996; 30: 141-154.
- Murray DP, Welsh JD. Nutrition in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 1985;2:175-185.
- Planas M. y Grupo de Metabolismo y Nutrición de la SEMIUC. Complicaciones generales de la Nutrición Enteral. *Med Intensiva* 1994; 18(8): 410-413.
- _____. Nutrición Enteral en Medicina Intensiva. *Med Intensiva* 1994; 18(8): 381-385.
- Recoud KE, Kolpek JH, Rapp RP. Triglicéridos de cadena larga frente a triglicéridos de cadena media. *Nutrition Clin Pract* 1986; 1(3): 129-135.
- Sánchez JM. Nutrición Enteral en patología respiratoria. *Med Intensiva* 1994; 18(8): 453-459.
- Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN* 1988;12(6): 615-618.
- Shanbhogue LCR. Parenteral nutrition in surgical patients. *Br J Surg* 1987; 74(2): 772-780.
- Shikora SA, Ogawa AM. Enteral nutrition and the critically ill. *Postgrad Med J* 1996; 72(849): 395-402.
- Souba WW. Nutritional support. *New Eng J Med* 1997;336:41-48.
- Streat SJ, Beddoe AH, Hill GC. Agresive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 1987; 27: 253-262.
- Vanway ChW. Apoyo nutricional en el paciente lesionado. *Clin Quir Norteam* 1991; 3: 553-566.
- Watters JM, Frieman JB. Nutrición parenteral por venas periféricas. *Clin Quir Norteam* 1981; 3: 577-587.
- Weissman C. Intravenous infusión of a medium chain triglycerid-enriched lipid emulsion. *Crit Care Med* 1988; 16(12):1183-1190.
- Wolfe BM, Chuck A. Fuentes de energía, depósitos y controles hormonales. *Clin Quir Norteam* 1981;3:495-504.
- Woods HF. The nutritional assessment of hospital patients. A critical review. *Acta Chir Scand* 1980; 507: 171-181.

