

# Clínicas Mexicanas de *Anestesiología*

Dr. Raúl Carrillo Esper  
Editor

Volumen 15  
Septiembre a diciembre de 2011

**Tópicos selectos de medicina interna  
para el anesestesiólogo**



Editorial Alfíl

**Clínicas Mexicanas de Anestesiología**

**Número 15, septiembre–diciembre de 2011**

**TÓPICOS SELECTOS DE MEDICINA  
INTERNA PARA EL ANESTESIÓLOGO**



**Clínicas Mexicanas de Anestesiología**

**Número 15, septiembre–diciembre de 2011**

# **Tópicos selectos de medicina interna para el anesthesiólogo**

**Editor:  
Dr. Raúl Carrillo Esper**

Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.  
Profesor Titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.  
Ex presidente del Colegio Mexicano de Anestesiología  
Ex presidente de la Asociación Mexicana de  
Medicina Crítica y Terapia Intensiva.  
Jefe de la UTI, Fundación Clínica Médica Sur.

**Editor invitado:  
Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga**

Jefatura de Urgencias Médicas, Hospital General de México,  
Unidad de Terapia Intensiva, Hospital “Dr. Enrique Cabrera”.



**Tópicos selectos de Medicina Interna para el anesthesiólogo**

Todos los derechos reservados por:

© 2012 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: [alfil@editalfil.com](mailto:alfil@editalfil.com)

[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)

ISBN 978-607-8045-53-2

Dirección editorial:

**José Paiz Tejada**

Editor:

**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Revisión editorial:

**Irene Paiz**

Revisión técnica:

**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Ilustración:

**Alejandro Rentería**

Diseño de portada:

**Arturo Delgado**

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

Noviembre de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

---

---

## Colaboradores

---

**Dr. Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo**

Medicina Interna. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

*Capítulo 3*

**Dra. Joana Balderas Juárez**

Médico Internista. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

*Capítulo 4*

**Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño**

Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina. Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico afiliado a la Academia Mexiquense de Medicina. Exdirector de Investigación y Enseñanza del Instituto Materno Infantil del Estado de México. Maestría en Investigación y Enseñanza. Profesor de Pregrado y Posgrado del IPN. Profesor de Posgrado de la UAEM. Profesor titular y fundador del Diplomado en Medicina Crítica en Obstetricia en la UAEM. Secretario de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

*Capítulo 16*

**Dr. Carlos Jesús Cisneros Ocampo**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulos 11, 12*

**Acad. Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce**

Académico Emérito de la Academia de Mexicana de Cirugía. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina. Expresidente de la Sociedad Mexicana

de Nefrología, de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva y del Colegio de Médicos Posgraduados de IMSS. Investigador Asociado de la Unidad de Investigación del Hospital Perinatal del Estado de México. Ex profesor de Posgrado y Pregrado de la UNAM. Exprofesor de Posgrado y pregrado del IPN. Certificado y Recertificado en Nefrología y Medicina Crítica. Exjefe de las Divisiones de Medicina Crítica y Medicina del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI”, IMSS.

*Capítulo 16*

**Dra. Sandra Elizondo Argueta**

Especialista en Medicina Interna. Subespecialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Unidad de Terapia Intensiva y Trasplante, Centro Médico “La Raza”, IMSS.

*Capítulo 13*

**Dra. Verónica Esparza Chong**

Anestesióloga cardiovascular.

*Capítulo 1*

**Dra. Diana Laura Ferrusquía Toriz**

Medicina Interna, Hospital General “Manuel Gea González”.

*Capítulo 9*

**Dr. Nevid Israel Jiménez Fernández**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulo 10*

**Dr. Fernando Jiménez Flores**

Unidad de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.

*Capítulo 18*

**Dr. Carlos Ramón Mejía Salazar**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulo 8*

**Dr. Jesús Ojino Sosa García**

Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica, Hospital General de México. Coordinador de Guías de Práctica Clínica, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), SSA.

*Capítulo 5*

**Dr. Andrés Pimentel Álvarez**

Medicina Interna/Terapia Intensiva/Anestesiología, Clínica del Mar de Mazatlán.

*Capítulo 1*

**Dra. María Renée Ramírez Loustalot Laclette**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulo 8*

**Dra. María del Pilar Rangel Mejía**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulos 2, 17*

**Dr. Ernesto Román López**

Médico Cardiólogo e Internista. Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”, GDF. Profesor Titular del Curso de Posgrado de Medicina Interna de la UNAM del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”, GDF.

*Capítulo 14*

**Dra. María Elena Romero Ibarguengoitia**

Servicio de Medicina Interna. Hospital General de México.

*Capítulo 6*

**Dr. Diego Sánchez Ríos**

Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

*Capítulo 7*

**Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga**

Medicina Interna y Terapia Intensiva. Jefe de la Unidad de Urgencias Médicas, Hospital General de México. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital “Dr. Enrique Cabrera”, GDF.

*Capítulos 2, 15, 18*

**Dr. Jorge Ureña Lagunas**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México.

*Capítulo 6*

**Dr. Rogelio Zacarías Castillo**

Endocrinólogo y Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA. México, D. F.

*Capítulo 9*



---

---

## Contenido

---

<b>Prólogo</b> .....	<b>XI</b>
<i>Martín de Jesús Sánchez Zúñiga</i>	
<b>Introducción</b> .....	<b>XIII</b>
<i>Raúl Carrillo Esper</i>	
<b>1. Insuficiencia cardiaca y el anestesiólogo</b> .....	<b>1</b>
<i>Andrés Pimentel Álvarez, Verónica Esparza Chong</i>	
<b>2. Hemorragia del tubo digestivo</b> .....	<b>27</b>
<i>María del Pilar Rangel Mejía, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga</i>	
<b>3. Crisis hiperglucémicas</b> .....	<b>43</b>
<i>Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo</i>	
<b>4. Crisis hipertensivas: emergencia y urgencia hipertensivas</b> ..	<b>61</b>
<i>Joana Balderas Juárez</i>	
<b>5. Enfermedad tromboembólica venosa. Embolismo pulmonar</b>	<b>83</b>
<i>Jesús Ojino Sosa García</i>	
<b>6. Síndrome de obesidad hipoventilación y síndrome de apnea obstructiva del sueño</b> .....	<b>111</b>
<i>Jorge Ureña Lagunas, María Elena Romero Ibarguengoitia</i>	
<b>7. Valoración del riesgo preoperatorio</b> .....	<b>137</b>
<i>Diego Sánchez Ríos</i>	
<b>8. Asma bronquial y exacerbación</b> .....	<b>159</b>
<i>María Renée Ramírez Loustalot Laclette, Carlos Ramón Mejía Salazar</i>	

---

<b>9. Crisis hipertiroideas</b> .....	<b>173</b>
<i>Diana Laura Ferrusquía Toriz, Rogelio Zacarías Castillo</i>	
<b>10. Enfermedades tiroideas. Hipotiroidismo e hipertiroidismo</b> .	<b>189</b>
<i>Nevid Israel Jiménez Fernández</i>	
<b>11. Insuficiencia hepática aguda</b> .....	<b>211</b>
<i>Carlos Jesús Cisneros Ocampo</i>	
<b>12. Insuficiencia hepática crónica</b> .....	<b>229</b>
<i>Carlos Jesús Cisneros Ocampo</i>	
<b>13. Síndrome metabólico</b> .....	<b>253</b>
<i>Sandra Elizondo Argueta</i>	
<b>14. Síndromes coronarios agudos</b> .....	<b>269</b>
<i>Ernesto Román López</i>	
<b>15. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda</b> .....	<b>331</b>
<i>Martín de Jesús Sánchez Zúñiga</i>	
<b>16. Insuficiencia renal aguda</b> .....	<b>353</b>
<i>Manuel Antonio Díaz de León Ponce, Jesús Carlos Briones Garduño</i>	
<b>17. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b> .....	<b>393</b>
<i>María del Pilar Rangel Mejía</i>	
<b>18. Enfermedad renal crónica</b> .....	<b>403</b>
<i>Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Fernando Jiménez Flores</i>	
<b>Índice alfabético</b> .....	<b>421</b>

---

---

## Prólogo

---

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga*

Este compendio de las principales entidades nosológicas que estudia la medicina interna surge como una necesidad para mantenernos actualizados en los principales avances de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de esas entidades. Si bien son del dominio del médico internista, deben ser también reconocidas por otros especialistas, ya que de ellas se derivan un buen número de complicaciones que pueden cambiar radicalmente el pronóstico en el periodo perioperatorio.

Los autores que se reúnen para escribir los 18 capítulos de este número de las *Clínicas Mexicanas de Anestesiología* han plasmado los avances más recientes en cada una de estas patologías con un lenguaje ameno, basados principalmente en algoritmos y cuadros que invitan a la lectura rápida, pero que además reúnen en cada uno de ellos las mejores evidencias científicas de las que hasta el momento se dispone en cada tema.

No queda más que agradecer a todos los colaboradores, jóvenes médicos mexicanos que se destacan por su entusiasmo por que la medicina interna resurja como la madre de todas las especialidades, siempre comprometidos con el buen estudio y el mejor tratamiento de sus pacientes.

Agradecemos la incansable labor del Académico Dr. Raúl Carrillo Esper, maestro de varias generaciones, no solamente en la ciencia médica, sino también en la ciencia de la vida, y sobre todo por compartir su profundo conocimiento y por permitirnos transmitirlo a las siguientes generaciones.



---

---

## Introducción

---

*Raúl Carrillo Esper*

La medicina perioperatoria tiene mucho de medicina interna. El anesthesiólogo se ha transformado de ser un experto en técnicas a ser un experto en el manejo integral de los enfermos que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico y que requieren obligadamente seguir un proceso continuo en el preoperatorio, el transoperatorio y el posoperatorio.

La simbiosis entre la anestesiología y la medicina interna da como resultado una atención de calidad y seguridad debido a que con estas dos especialidades se fusiona la excelencia en la atención. Por este motivo se diseñó y elaboró esta nueva *Clínica*. En ella los editores incluyeron temas de medicina interna de gran impacto en la práctica de la anestesiología, cuyo conocimiento a profundidad dará al anesthesiólogo los fundamentos para seleccionar el mejor plan de manejo perioperatorio.

Cada uno de los capítulos seleccionados fue escrito por expertos en el tema analizando a profundidad la evidencia científica para poner al alcance de los lectores los aspectos torales de cada una de las enfermedades en un lenguaje científico y reproducible en la clínica.

Estoy convencido de que esta *Clínica* familiarizará al anesthesiólogo con la medicina interna y creará conciencia de la importancia de esta apasionante disciplina en la anestesiología y la medicina perioperatoria.



---

# Insuficiencia cardíaca y el anestesiólogo

---

*Andrés Pimentel Álvarez, Verónica Esparza Chong*

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el anestesiólogo se ve abrumado por un explosivo acúmulo de conocimientos y por el avance tecnológico diario, lo que lo coloca en una tríada de interpretaciones:

- a. Sobresimplificación de los conceptos.
- b. Tergiversación de los conceptos.
- c. Interpretación errónea de la fisiología y la fisiopatología cardiovascular.

Esto ha ocurrido también con la insuficiencia cardíaca y por tal motivo se han establecido guías para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.<sup>1,2</sup>

## DEFINICIONES

El término “insuficiencia cardíaca compensada” se utiliza para resaltar que el gasto cardíaco es normal en presencia de insuficiencia cardíaca, y que actúa como un mecanismo compensador que impide que se presenten hipotensión arterial e hipoperfusión tisular. Este mecanismo compensatorio consta de tres componentes:

1. Activación del mecanismo de Starling, que origina cardiomegalia y congestión pulmonar.
2. Activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona (RAA), que da origen a la retención de sodio y agua, aumento del volumen circulante, de la precarga y del gasto cardiaco; también aparece edema de extremidades inferiores e incluso anasarca.
3. Estimulación adrenérgica que induce taquicardia, ritmo de galope, palidez, diaforesis y oliguria. Es más adecuado llamar insuficiencia cardiaca sintomática a esta categoría. Cuando estos tres componentes no logran mantener un gasto cardiaco normal y se presentan hipotensión arterial e hipoperfusión tisular, se denomina insuficiencia cardiaca descompensada, que puede convertirse fácilmente en choque cardiogénico, originando falla orgánica múltiple y finalmente la muerte del paciente.

## CLASIFICACIONES

La insuficiencia cardiaca aguda puede dividirse en tres entidades clínicas:

1. Descompensación de la insuficiencia cardiaca crónica con disfunción diastólica o sistólica (con función contráctil preservada o deprimida, respectivamente), en 70% de las hospitalizaciones.
2. *De novo* o nueva presentación cuando es el primer evento en un enfermo sin disfunción cardiaca previa conocida (insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio, por incremento súbito de la presión intraventricular en un corazón con distensibilidad disminuida), en 25% de las hospitalizaciones.
3. Insuficiencia cardiaca avanzada, con disfunción sistólica severa, refractaria a tratamiento, en 5% de las hospitalizaciones.<sup>3</sup>

El paciente con insuficiencia cardiaca aguda puede presentarse con una amplia gama de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, desde leves o moderados hasta el extremo de edema agudo pulmonar o choque cardiogénico, o ambos. Los hallazgos clínicos y hemodinámicos de estos pacientes se pueden combinar y colocar en escalas, de las cuales las más utilizadas, y validadas son las de Killip–Kimball, y la de Forrester.

### Clasificación de Killip–Kimball

Inicialmente diseñada para ofrecer una estimación clínica de la gravedad del trastorno miocárdico del infarto agudo del miocardio (IAM) (figura 1–1). Se distinguen cuatro grupos:

Clasificación de la gravedad clínica  
Insuficiencia cardiaca aguda

Congestión en reposo  
No                      Sí

Baja perfusión en reposo	No	Tibio y seco A	Tibio y húmedo B
	Sí	Frío y seco L	Frío y húmedo C

Signos y síntomas de congestión

- Ortopnea
- Disnea paroxística nocturna
- Ingurgitación yugular
- Ascitis
- Edema
- Crépitos

Evidencia de datos de baja perfusión

- Obnubilación
- Hiponatremia
- Extremidades frías
- Hipotensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Disfunción renal

**Figura 1–1.** Escala de Killip–Kimball combinada con escala de Forrester.

1. Sin insuficiencia cardiaca: no hay signos de descompensación cardiaca.
2. Con insuficiencia cardiaca leve: hay presencia de estertores crepitantes en la mitad inferior de los campos pulmonares, galope por tercer ruido e hipertensión venosa pulmonar de ligera a moderada.
3. Con insuficiencia cardiaca grave: hay presencia de edema pulmonar franco con estertores en la totalidad de ambos campos pulmonares.
4. Choque cardiogénico: con presencia de signos de hipotensión (presión arterial sistémica sistólica  $\leq 90$  mmHg) e hipoperfusión sistémica (vasoconstricción periférica, oliguria, cianosis y diaforesis).<sup>4</sup>

### Clasificación de Forrester–Diamond–Swan

Esta clasificación fue desarrollada originalmente para pacientes con IAM complicado. Se basa en tres parámetros principales:

1. Signos clínicos de hipoperfusión periférica (pulso piriforme, cianosis periférica, sudación fría, hipotensión arterial, taquicardia, confusión, oliguria).
2. Signos de congestión pulmonar (estertores, radiografía de tórax anormal).
3. Datos hemodinámicos (índice cardiaco de  $2.2 \text{ L/min/m}^2$  y presión capilar pulmonar de 18 mmHg). De la combinación de éstos se distinguen cuatro grupos.<sup>5</sup>

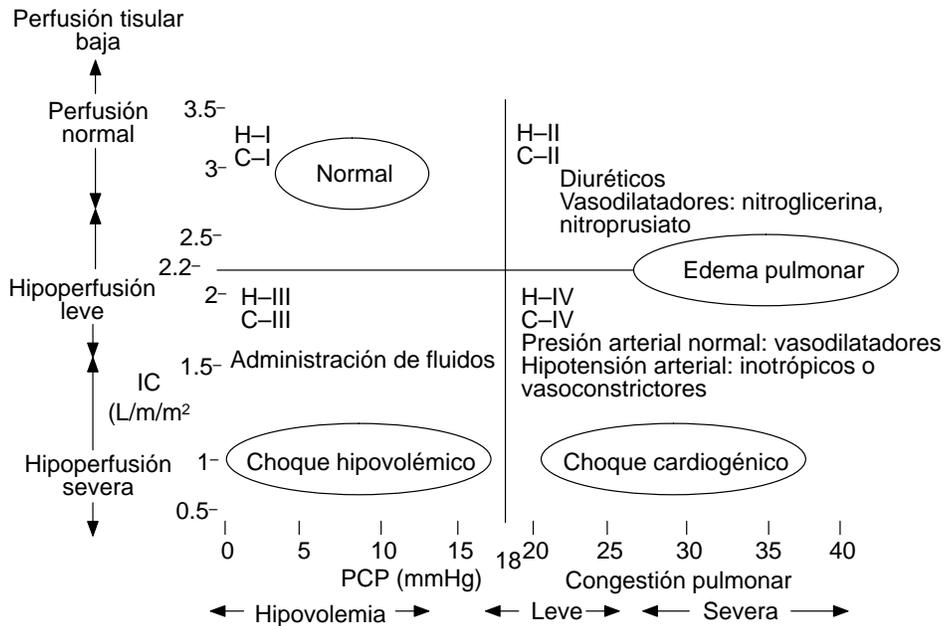


Figura 1-2. Clasificación de la gravedad clínica.

### Por la gravedad clínica

Se basa en signos de hipoperfusión periférica y congestión pulmonar y ofrece la facilidad de definir el tratamiento e identificar a los enfermos de alto riesgo de mortalidad (figura 1-2). Los cardiopatas pueden ser clasificados como clase I (grupo A; caliente y seco), clase II (grupo B; caliente y húmedo), clase III (grupo L; frío y seco) y clase IV (grupo C; frío y húmedo).<sup>6</sup>

### FACTORES PRECIPITANTES

La evolución del paciente con insuficiencia cardiaca se caracteriza por exacerbaciones y remisiones que motivan el ingreso a urgencias o al hospital. Existen muchas causas de las exacerbaciones, pero las principales son:

1. Excesos en la dieta: ingestión abundante de agua y sal.
2. Falta de apego al tratamiento farmacológico.
3. Tratamiento farmacológico insuficiente e incorrecto.
4. Síndromes coronarios agudos.

5. Arritmias cardiacas.
6. Descompensación de la hipertensión arterial.
7. Infecciones virales o bacterianas, principalmente pulmonares.
8. Embolismo pulmonar.
9. Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Evaluación clínica

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) se basa en la historia clínica y la exploración física lo más detalladas que se pueda, describiendo los signos y síntomas que refiera el paciente y que junto con los resultados de laboratorio puedan servir para valorar el estado actual de afectación y su tratamiento óptimo y eficaz. Típicamente, el paciente con IC es varón de más de 70 años de edad, que presenta una descompensación aguda de la falla cardiaca izquierda, más que insuficiencia cardiaca aguda (ICA) *de novo*, con antecedente de enfermedad coronaria e hipertensión, y consumo de alta dosis de diurético, betabloqueadores inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina (o ambos).<sup>8</sup>

Una cuarta parte de los pacientes con ICA tienen fibrilación auricular, 50% presentan diabetes mellitus, 50% disfunción renal y 25% tienen alteraciones pulmonares. La descompensación aguda de un paciente con IC, ocasionada por exacerbación o progresión de la IC, se asocia con un mal pronóstico. Debe recordarse que, en algunos pacientes, el diagnóstico de IC descompensada puede ser difícil. La mayoría de los pacientes presentan disnea, pero ésta puede ser producida por causas no cardiacas. Para distinguirlas, el diagnóstico no debe basarse exclusivamente en una radiografía de tórax, puesto que ésta no siempre muestra signos de congestión venosa pulmonar. En su lugar se ha propuesto que es necesaria la determinación de péptido natriurético tipo B (BNP) o de su precursor (N-terminal proBNP) para distinguir la disnea cardiaca de la no cardiaca, con el nivel normal sugiriendo disnea no cardiaca.<sup>9</sup>

El síndrome coronario agudo produce descompensación de la ICC hasta en 23 a 40% de los casos. Otras causas de descompensación son fibrilación auricular (30%) e infección (20%). En el estudio EHFS II y en el *Italian Survey*, el SCS fue identificado en 42% de los casos *de novo*, siendo el infarto agudo del miocardio el responsable más frecuente (75%), más que la angina inestable.<sup>10</sup>

Los síntomas clínicos de IC se sitúan en dos extremos, que van desde el tipo asintomático hasta el choque cardiogénico, con alta mortalidad. Los síntomas dependerán de las siguientes variables:

- a. Ventrículo afectado (derecho, izquierdo).
- b. Clase funcional de acuerdo con la NYHA (I, II, III, IV).
- c. Causa desencadenante (trauma, cirugía, IAM transoperatorio, etc.).
- d. Edad del paciente (menor o mayor de 65 años).
- e. Tratamiento previo (betabloqueadores, inhibidores de aldosterona, inhibidores receptores de angiotensina, etc.).
- f. Comorbilidades asociadas (diabetes mellitus, hipotiroidismo o hipertirodismo, obesidad, etc.).
- g. Etnia (paciente caucásico, latino, negro, oriental, etc.).
- h. Tipo de disfunción ventricular predominante (sistólica, diastólica).

Es importante valorar la presión de llenado del corazón. Al realizarse en forma correcta la medición de la presión venosa central se puede tener una medición de la presión de la aurícula derecha, y si se determina una elevación de la PAD es un signo de elevación de las presiones en aurícula o ventrículo izquierdo o en ambos.<sup>11</sup>

Los cambios ortostáticos de la presión arterial y la respuesta a la maniobra de Valsalva o a la nitroglicerina sublingual ayudan a valorar la presión de llenado del ventrículo izquierdo.<sup>12</sup>

Dependiendo del tipo de disfunción ventricular predominante, los síntomas de la IC pueden agruparse en tres tipos:

- a. Los relacionados con la congestión pulmonar.
- b. Los relacionados con la congestión venosa sistémica.
- c. El síndrome de bajo gasto cardiaco.

### **Congestión pulmonar**

El síntoma más temprano y frecuente es el de disnea de ejercicio, que se presenta cuando un paciente realiza un esfuerzo físico que rebasa el trabajo hemodinámico de su corazón limitando su actividad física y que persiste por cierto tiempo después de haberlo terminado. Puede evolucionar a tos no productiva y empeorar con el tiempo hasta disnea paroxística nocturna y ortopnea. En un grado extremo se desarrolla edema agudo pulmonar (EAP) y por lo general los pacientes se presentan con taquipnea, uso de músculos accesorios de la respiración y dificultad para hablar. Refieren antecedentes de disnea progresiva, tos y dolor torácico y en el momento de examinarlos cursan con hipertensión, taquicardia e hipoxia, estertores en uno o en ambos pulmones. La presencia de estertores en los campos pulmonares indica elevación de la presión de llenado del lado izquierdo del corazón. A nivel cardiaco se ausculta S3 o galope de suma. En el cuello se aprecia elevación de la presión venosa yugular (ingurgitación yugular). La radiografía de tórax

demuestra un espectro amplio de hallazgos, desde congestión vascular pulmonar hasta edema alveolar florido, dependiendo del incremento en la PAI y de la cronicidad de la IC. El electrocardiograma (ECG) puede demostrar signos de disfunción diastólica crónica (crecimiento de la aurícula izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo), cambios isquémicos o arritmias (fibrilación auricular).<sup>13</sup> Cabe mencionar que en la ICC puede existir elevación de la presión de la aurícula izquierda sin edema pulmonar, debido a los mecanismos compensatorios de los vasos linfáticos pulmonares para remover líquido del tejido pulmonar.<sup>14</sup> Los pacientes que se presentan simultáneamente con EAP e hipertensión arterial sistémica (HAS) tienen disfunción sistólica (FE reducida) transitoria del ventrículo izquierdo (VI), que persiste incluso después de la resolución del EAP y el control de la HAS. Los diagnósticos diferenciales de EAP son insuficiencia mitral o aórtica, estenosis mitral con fibrilación auricular.

### **Congestión venosa sistémica**

El síntoma más frecuente es el edema de partes declives, extremidades inferiores (pacientes ambulantes) y en región sacra (pacientes encamados). El edema periférico en las extremidades inferiores evoluciona de blando a endurecido. A nivel sistémico existe distensión de la vena yugular interna/externa (ingurgitación yugular), dolor en el hipocondrio derecho y el epigastrio debido a hepatomegalia; anorexia, náusea, vómito, distensión abdominal y constipación.

### **Síndrome de bajo gasto cardíaco**

Representa un grado severo de descompensación y se relaciona con una hipoperfusión sanguínea extrema de todos los órganos del cuerpo (músculo esquelético, cerebro, riñón, etc.).

### **Métodos diagnósticos**

Los métodos diagnósticos sólo ayudan a complementar el diagnóstico clínico. Por definición se dividen en pruebas de laboratorio y estudios de gabinete.

## **PRUEBAS DE LABORATORIO**

Se debe solicitar inicialmente gasometría arterial para valorar la oxigenación (PaO<sub>2</sub>), la respiración (PaCO<sub>2</sub>), el equilibrio ácido-base (pH) y el déficit de bases. Aunque es controversial, la toma de gasometría de sangre venosa central (ca-

téter venoso central vs. catéter de flotación pulmonar) es útil para realizar los cálculos relacionados con el equilibrio entre aporte y consumo de oxígeno del organismo. En pacientes con disnea es necesaria la medición del BNP, el cual se produce en los ventrículos cardiacos en respuesta a un aumento de la carga de volumen y del estiramiento de la pared. Tiene un valor predictivo negativo para excluir insuficiencia cardiaca, aunque en casos de edema agudo pulmonar abrupto puede estar normal. Se ha considerado que un nivel sérico superior a 100 pg/mL es sugestivo de ICA.<sup>15-17</sup> La proteína C reactiva (PCR) > 25 mg/L en insuficiencia cardiaca se asocia con aumento en la mortalidad hospitalaria (15%) y a un plazo de dos años (53%).<sup>18</sup> En la biometría hemática se puede encontrar descenso de la concentración de hemoglobina sugestivo de anemia como causa posible de la insuficiencia cardiaca y como indicador de mortalidad. Además, si se confirma leucocitosis y neutrofilia, debe considerarse cualquier infección como causa de descompensación ventricular. A través de la química sanguínea se puede establecer el perfil renal del paciente y descartar cualquier patología renal (insuficiencia renal secundaria a gasto cardiaco bajo y disminución de perfusión glomerular). Es necesario monitorear la función renal en pacientes con ICA a través de la urea y la creatinina, ya que su elevación es indicadora de mal pronóstico y aumenta la mortalidad. En el estudio ADHERE se encontró que 30% de los pacientes con ICA tenían nefropatía crónica y 20% tenían creatinina mayor de 2 mg/dL. Los factores de riesgo encontrados fueron hipertensión, diabetes y aterosclerosis.<sup>19</sup> Además, el coma hiperosmolar y la cetoacidosis diabética son causa de descompensación aguda en la ICA. Los electrolitos séricos sirven como guía del tratamiento de ICC con diuréticos e inhibidores de la ECA, y para descartar cualquier anomalía electrolítica (sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo). En las pruebas de función hepática se confirman o no complicaciones hepáticas de la ICA (hepatomegalia congestiva) que pueden manifestarse por prolongación de tiempo de protrombina, aumento de bilirrubinas y disminución de TGO, TGP, GGT y DHL. La hipoalbuminemia se considera una potencial causa de edema generalizado, derrame pleural y pericárdico. Hay que recordar que el hipertiroidismo produce fibrilación auricular en ancianos y el hipotiroidismo es responsable de miocardiopatía o derrame pericárdico.

## **MÉTODOS DE GABINETE**

### **Electrocardiograma**

Siempre debe realizarse ECG, que tiene diversas utilidades en la ICA:

- a. Identifica arritmias cardiacas.

- b.** Evalúa las condiciones de carga del corazón.
- c.** Identifica el síndrome coronario agudo.
- d.** Indica dilatación o hipertrofia (o ambas) de las cavidades derecha o izquierda (o ambas) del corazón en relación con disfunción diastólica crónica. Un ECG normal no suele ser común en ICA.

## Radiografía de tórax

Se debe realizar en todos los pacientes con ICA para valorar patologías pulmonares o cardiacas previas (o ambas) y confirmar o descartar la presencia de edema agudo pulmonar, crecimiento de cavidades derechas o izquierdas, neumonía, derrame pleural, etc. Cuando la silueta cardiaca sea de tamaño normal deberá pensarse en ICA y en caso de observar cardiomegalia, en insuficiencia cardiaca crónica descompensada (miocardiopatía dilatada).

## Ecocardiograma

La Asociación Americana del Corazón y la Europea de Cardiología han reconocido y establecido guías para diferenciar dos subtipos de ICA basados en los hallazgos ecocardiográficos:

- 1.** ICA con fracción de eyección (FE) normal (también llamados “con función sistólica conservada” o “disfunción diastólica”).
- 2.** ICA con FE reducida (“disfunción sistólica”). La primera se encuentra hasta en 30% de los pacientes con ICC. En comparación con los pacientes con FE reducida, los pacientes con IC y FE normal son más viejos, la mayoría son mujeres y tienen el antecedente de hipertensión arterial sistémica (HAS).<sup>20,21</sup> El ecocardiograma Doppler se utiliza para:
  - a.** Evaluar la función sistólica y la diastólica de los ventrículos, de preferencia del lado izquierdo.
  - b.** Evaluar la estructura y la función valvulares.
  - c.** Detectar la presencia o no de enfermedad pericárdica.
  - d.** Observar las complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio.<sup>22,23</sup> El Eco-Doppler puede medir el estado hemodinámico con mayor seguridad que el examen físico y con menos riesgo que las técnicas invasivas, y puede funcionar como “Eco-Swan”, estimando el gasto cardiaco mediante el análisis de la curva de velocidad de eyección aórtica o pulmonar,<sup>24,25</sup> la determinación de la presión de la aurícula derecha,<sup>25</sup> las presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar<sup>26</sup> y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.<sup>27</sup>

## **Catéter de flotación pulmonar (catéter de Swan–Ganz)**

Aunque en la actualidad hay controversias acerca de su uso, el catéter de Swan–Ganz es considerado como un método de apoyo y no terapéutico, pero sin llegar a ser un factor que modifique la mortalidad. Otros han mostrado que el monitoreo invasivo con este tipo de catéter, a pesar de ser seguro, algunas veces conlleva riesgo con poco o ningún beneficio demostrable.<sup>28,29</sup>

## **Poder cardíaco**

En 2003 Cotter y col. propusieron el uso del término “poder cardíaco” (PC) como un parámetro que valora al corazón en su función hidráulica y lo define como una “bomba mecánica” (o bomba impulsora) que tiene la habilidad de generar flujo, gasto cardíaco (GC) y presión arterial. El producto de flujo y presión arterial origina un trabajo o “poder cardíaco”. El PC se expresa en watts y se calcula como sigue:  $PC = (\text{presión arterial sistémica media} - \text{presión de aurícula derecha}) \times GC \times 0.0022167$ ; el valor normal es de 1 watt para el adulto.<sup>30</sup> El PC es un parámetro de reserva miocárdica que relaciona la función central (gasto cardíaco) con las resistencias vasculares sistémicas (RVS).<sup>31</sup>

Tan y col. han establecido que cuando un paciente no alcanza un PC igual a 1, su función contráctil del miocardio es incompatible con la vida y muere en el primer año de seguimiento. Es decir, el porcentaje de mortalidad es mayor cuanto menor sea el PC.<sup>32</sup> Chuquiure y col. han propuesto el uso del “índice de poder cardíaco” (IPC), el cual se obtiene al dividir el PC entre el área de superficie corporal, y han establecido además que los pacientes a quienes se les realizó angioplastia coronaria transpercutánea (ACTP) aumentaron su IPC y sobrevivieron, comparados con los no sobrevivientes a quienes no se les realizó ACTP (1.3 + 0.48 vs. 0.70 + 0.29.  $p < 0.05$ ).<sup>33</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento actual de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda es el siguiente:

1. Instalación de una vía intravenosa.
2. Administración de oxígeno (ventilación no invasiva, ventilación invasiva).
3. Monitoreo básico o invasivo o ambos (PANI, ECG continuo, SaO<sub>2</sub> continua, catéter de flotación pulmonar, catéter arterial, etc.).
4. Fármacos: morfina, vasodilatadores, inotrópicos, diuréticos, betabloqueadores, anticoagulación, IECA, etc.

5. Dispositivos auxiliares: balón de contrapulsación intraaórtica, de asistencia ventricular, etc.
6. Trasplante cardiaco.<sup>34</sup>

A medida que la reserva funcional del ventrículo izquierdo se agota, disminuyen el gasto cardiaco y la tensión arterial sistémica. Como consecuencia se activan los siguientes sistemas neurohormonales compensadores, que elevan la tensión arterial y la perfusión tisular: el sistema barorreceptor–sistema nervioso simpático, el sistema renina–angiotensina–aldosterona y el sistema arginina–vasopresina. El tratamiento farmacológico actual se basa en el bloqueo de estos sistemas neurohormonales a fin de interrumpir el progreso y mejorar el pronóstico y la perfusión tisular.<sup>35</sup>

### **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda**

Estos pacientes suelen requerir hospitalización. Presentan insuficiencia respiratoria, y sobrecarga de líquidos (pulmonar o periférico o ambos). El tratamiento consiste en oxigenación (“puntas nasales”, mascarilla facial, ventilación no invasiva y ventilación mecánica), diuréticos (diuréticos de asa, tiazídicos, antagonistas de la aldosterona), ultrafiltración, inotrópicos y vasopresores (en caso de hipotensión arterial e hipoperfusión tisular), uso de balón de contrapulsación intraaórtica (BCPIA), asistencia ventricular, etc.

### **Insuficiencia cardiaca aguda de predominio izquierdo**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda con función sistólica conservada: la mayoría de los pacientes de este grupo son hipertensos crónicos que se presentan con edema agudo pulmonar y descontrol de su presión arterial (presión arterial sistólica mayor de 195 mmHg), pero que en el ecocardiograma demuestran una fracción de eyección > 40% y trastornos de la movilidad regional del ventrículo izquierdo.

El tratamiento consiste en:

- a. Oxigenoterapia (mascarilla facial, presión positiva con CPAP o con ventilación no invasiva).
- b. Nitratos: iniciar con vía sublingual y dependiendo de la evolución, continuarlos por vía intravenosa (IV).
- c. Diuréticos de asa (furosemida, bumetamida), preferentemente por vía IV.
- d. Betabloqueadores (metoprolol, labetalol).
- e. Vasodilatadores arteriales (hidralazina, enalaprilato, nicardipina).

## **Tratamiento del edema agudo pulmonar cardiogénico y tratamiento del choque cardiogénico**

El objetivo principal del tratamiento del edema agudo pulmonar cardiogénico y del choque cardiogénico (SC) es mantener la estabilidad hemodinámica y gasométrica, identificar y tratar los factores desencadenantes (anemia, infección, arritmia, crisis hipertensiva, etc.) y corregir la causa subyacente (valvulopatía, complicaciones del IAM, etc.). Estos pacientes deben ser manejados en una unidad de cuidados intensivos y coronarios para iniciar el monitoreo básico (presión arterial no invasiva, PANI; oximetría de pulso, ECG continuo) y dependiendo de su evolución se decidirá monitoreo invasivo (catéter de flotación pulmonar, colocación de sonda de Foley, canulación arterial, ecocardiografía transesofágica, etc.). El SC es la forma extrema de ICA que cursa con hipotensión arterial (TA sistólica < 90 mmHg), signos de hipoperfusión tisular y disfunción de órganos vitales (acidosis láctica, palidez, frialdad de la piel, oliguria, depresión sensorial) que los predispone a falla orgánica múltiple. El tratamiento consiste en:

- a. Monitoreo invasivo (colocación de catéter de Swan–Ganz y arterial periférico).
- b. Administración de líquidos a los pacientes que no presenten signos clínicos de congestión pulmonar o cuya presión capilar pulmonar sea igual o menor de 18 mmHg.
- c. Administrar inotrópicos o vasopresores (dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, milrinona) o ambos: deben utilizarse sólo después de haberse administrado una carga de líquidos IV y de no observarse una respuesta favorable o mejoría en la hipotensión o la hipoperfusión, evitando aumentar la TA a costa de vasoconstricción o taquicardia excesiva que pudiera agravar la hipoperfusión y el trabajo del miocardio.
- d. Uso de vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato).
- e. Balón de contrapulsación intraaórtica.
- f. Dispositivos de asistencia ventricular mecánica.
- g. Aumento del flujo coronario (ya que la causa más frecuente de SC es el IAM, con una tasa de mortalidad de casi 80%) por medio de fibrinólisis, angioplastia coronaria y cirugía de revascularización.
- h. Identificar y tratar las lesiones mecánicas reversibles.
- i. Dirigir el tratamiento con base en la evolución clínica y los datos obtenidos por ecocardiografía.<sup>36</sup>

## **Insuficiencia cardiaca aguda de predominio derecho**

Las principales causas de ICA derecha son infarto del ventrículo derecho, taponamiento cardiaco y tromboembolismo pulmonar masivo. En los tres casos la pre-

sión de llenado de las cavidades derechas está elevada (presión la aurícula derecha > 10 mmHg) y el gasto cardiaco (GC) está disminuido.

### **Infarto agudo derecho**

En 33% de los casos corresponde a una complicación del IAM izquierdo, pero en sólo 50% de los pacientes tendrá significancia hemodinámica. Con menos frecuencia se asocia con IAM anterior (0 a 15% de los casos) y rara vez ocurre en forma aislada. En los pacientes con IAM izquierdo que reciben nitroglicerina y diuréticos, y presentan hipotensión arterial severa deberá descartarse IAM derecho. Se inicia tratamiento con líquidos parenterales (cristaloides, coloides) para mejorar el GC y la TA. Si no hay respuesta se agrega un inotrópico la dobutamina; se prefiere sobre la dopamina, ya que ésta puede incrementar la disfunción sistólica del VD. Es necesario realizar perfusión de IAM (farmacológica, por angioplastia o por revascularización coronaria).

### **Taponamiento cardiaco**

Es el resultado de la acumulación anormal de líquido en el espacio pericárdico, lo que origina elevación de la presión intrapericárdica e impide el llenado normal del corazón. Todo ello ocasiona elevación de la presión de llenado, disminución del GC, aparición de pulso paradójico (el pulso arterial disminuye o desaparece con la inspiración), elevación e igualación de las presiones venosas sistémica y pulmonar. El tratamiento es el drenaje pericárdico urgente, conservar una precarga adecuada a fin de mantener la presión de la aurícula derecha por arriba de la presión pericárdica, evitando el colapso de las cavidades derechas. En ocasiones es necesario someter al paciente a cirugía de urgencia.

### **Embolismo pulmonar masivo**

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la sospecha clínica en un paciente que presente hipoxemia e hipotensión severa en forma inexplicable y súbita. Deberá ingresar a una unidad de cuidados intensivos y coronarios. Habrá que realizarle intubación endotraqueal, iniciar apoyo hemodinámico (líquidos, fármacos vasoactivos) y tratamiento hemorreológico (anticoagulación, trombólisis) y finalmente embolectomía quirúrgica o por catéter.

## **Elementos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda**

### **Oxigenoterapia**

Dependiendo del espectro de signos y síntomas relacionados con el grado de disnea y el estado neurológico del paciente, puede requerir sólo puntas nasales o

maskarilla facial, ventilación mecánica no invasiva (VNI) y en grado extremo necesitar intubación orotraqueal y ventilación mecánica, incluso necesitar presión positiva al final de la espiración (PEEP). Por una parte, la VNI disminuye la incidencia de infección nosocomial, barotrauma y la necesidad de sedación, pero por otra se ha observado que no tiene suficiente impacto sobre la tasa de intubación endotraqueal o la de mortalidad.<sup>37</sup> La intubación orotraqueal conlleva la necesidad de sedación continua a base de midazolam o propofol, dependiendo del grado de hipotensión arterial o afectación cardíaca que presente. Se debe disminuir o evitar la probabilidad de neumonía relacionada con la ventilación mecánica, aspirar secreciones bronquiales a través de un circuito de aspiración cerrada y usar la “nariz” artificial para mantener la humedad y el calor de la mezcla de aire/oxígeno que intercambian los pulmones. Uno de los beneficios ofrecidos por la ventilación mecánica es que disminuye el retorno venoso y de ahí la precarga del ventrículo izquierdo (VI). También existe una reducción en la poscarga producida por el gradiente de alta presión entre el VI y las arterias sistémicas extratorácicas.<sup>38</sup>

## **Fármacos**

### ***Opiáceos***

Se utiliza con dos recomendaciones principales:

- a. Disminuir el dolor y la ansiedad, con mejoría subjetiva de la disnea.
- b. Como vasodilatador arterial y venoso, con la subsecuente disminución de la precarga y la poscarga.

Ambos mecanismo producen la disminución de:

1. La liberación de catecolaminas.
2. El consumo miocárdico de oxígeno.
3. La demanda metabólica del miocardio.
4. La frecuencia cardíaca.
5. El trabajo respiratorio.<sup>39,40</sup>

El reciente estudio ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) sugirió que la utilización de morfina estaba asociada con un aumento en la mortalidad intrahospitalaria.<sup>41</sup> En general, la recomendación es que si se utiliza morfina en la ICA, deberá ser con precaución, en especial en los pacientes con estado neurológico anormal y deterioro de la ventilación. Se recomienda que al inicio del tratamiento se utilice en dosis de 3 mg IV y si se requiere más dosis, repetir entre tres y cinco minutos.<sup>42</sup>

### ***Digoxina***

Según las tendencias actuales, la digoxina no se justifica en la disfunción ventricular diastólica y debe añadirse a los diuréticos e inhibidores de la enzima conver-

tidora de angiotensina (tratamiento triple); no hay pruebas definitivas de que mejore la supervivencia y algunos autores consideran que no constituye un medicamento de primera línea en la insuficiencia cardiaca sistólica, en la que tampoco ha demostrado beneficios sobre la supervivencia. Las dos acciones principales producidas en dosis terapéuticas por la digoxina son: aumento de la fuerza y de la velocidad de contracción miocárdica (efecto inotrópico positivo). Además, produce descenso de la velocidad de conducción y aumento del periodo refractario del nodo AV. No se metaboliza en el hígado; la excreción y la vida media dependen de la función renal. La vida media es de 32 a 48 h. Se absorbe en forma rápida en 70 a 80% de los casos. Las contraindicaciones para el uso de Digoxina® son taquicardia o fibrilación ventricular, hipersensibilidad a la digoxina, bloqueo AV completo y bradicardia sinusal excesiva.<sup>43,44</sup>

### **Diuréticos**

Se recomienda que los pacientes admitidos con ICA y evidencia de sobrecarga de líquidos sean tratados con diuréticos de asa (furosemida, bumetamida, torsemida, ácido etacrínico), por lo general por vía intravenosa más que por vía oral. La furosemida puede utilizarse por vía intravenosa (IV) o como dosis en bolos a intervalos determinados (de 20 a 80 mg) o en forma continua (100 mg de furosemida aforados a 100 mL de solución fisiológica: 1 mg/mL; dosis respuesta, e iniciar con 2 a 4 mg/h, siendo la dosis máxima de 40 mg/h) para mantener niveles continuos de los medicamentos en los túbulos renales.<sup>45</sup> Los diuréticos de asa administrados IV disminuyen en forma significativa las presiones de llenado de ambos ventrículos en los primeros 15 min después de haberse iniciado su administración y los pacientes refieren mejoría de sus síntomas. De igual forma, producen aumento de la capacitancia venosa y la presión capilar pulmonar. Sin embargo, la furosemida IV produce activación neurohormonal y vasoconstricción sistémica, lo que deteriora aún más la hemodinamia del paciente. La furosemida produce excreción de sodio (natriuresis) y aumento de la diuresis que conduce a pérdida de volumen intravascular, reducción de las presiones de llenado y mejoría de los síntomas. Se recomienda que se monitoree cada 12 h el nivel sérico de potasio y magnesio y que se mantengan dentro del rango normal. Además se debe vigilar la presencia de alcalosis metabólica.<sup>46,47</sup> Después de la administración de furosemida el cuerpo tiende a retener sodio para mantener un balance neutro; esto se conoce como síndrome de retención de sodio posdiurético (SRSPD) y el tratamiento consiste en saturar de sodio (2 g/día) durante el periodo de natriuresis, lo cual evita este aumento en la retención de sodio.<sup>48</sup> Otro fenómeno descrito ha sido el de resistencia al diurético, es decir, la disminución de la efectividad del diurético después de la dosis inicial; en un momento dado sería conveniente combinar diuréticos de diferente familia para aumentar la natriuresis y la diuresis.<sup>49</sup> Se ha mencionado que puede considerarse la ultrafiltración en

lugar del diurético; incluso una sola sesión de ultrafiltración reduce el nivel de neurohormonas y aumenta la respuesta a los diuréticos.<sup>50,51</sup>

### **Vasodilatadores**

En ausencia de hipotensión sintomática se debe administrar nitroglicerina, nitroprusiato o nesiritide, además de los diuréticos, para mejorar rápidamente los síntomas de edema agudo pulmonar cardiogénico. El principal uso de los vasodilatadores es reducir la poscarga, pero con un riesgo de hipotensión profunda.<sup>52,53</sup>

### **Nitroglicerina**

Reduce la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) y subsecuentemente la congestión pulmonar, sobre todo a través de sus efectos venodilatadores. En dosis elevadas la nitroglicerina (NTG) disminuye la poscarga sistémica, aumenta el volumen latido y el gasto cardiaco. A nivel miocárdico aumenta el flujo sanguíneo coronario, importante cuando la ICA es producida por isquemia o infarto miocárdico.<sup>54</sup> La NTG produce taquifilaxia y puede presentarse resistencia a la NTG con cualquier dosis (hasta 200 µg/kg) en 20% de los casos.<sup>55</sup> La NTG produce cefalea, malestar abdominal e hipotensión, que se resuelven al discontinuar el tratamiento. La dosis de NTG sublingual es de 1 a 3 mg, con aerosol sublingual en 400 µg/5 a 10 min y en infusión continua IV, iniciar a 20 µg/min y aumentar progresivamente hasta 200 µg/min. Rara vez se ve intoxicación por tiocianato, a menos que se presente insuficiencia renal.<sup>56</sup> La NTG debe utilizarse en ICA con aumento de poscarga y emergencia hipertensiva arterial sistémica e insuficiencia mitral aguda. Dosis: iniciar con 0.3 µg/kg/min e incrementos de 1 µg/kg/min hasta un máximo de 5 µg/kg/min.<sup>57</sup>

### **Nesiritide**

Es un péptido idéntico al péptido natriurético cerebral (*Brain Natriuretic Peptide*, BNP) humano y representa la forma disponible para uso clínico del BNP. Produce una reducción dependiente de dosis de la presión de llenado, resistencia vascular sistémica y pulmonar, y aumenta el gasto cardiaco.<sup>58</sup> La dosis recomendada es de 0.01 µg/kg. El estudio *Vasodilator in the Management of Acute Heart Failure* (VMAC) incluyó a 489 pacientes hospitalizados por ICA y utilizó un bolo de nesiritide de 2 µg/kg/min seguido de infusión continua a 0.01 µg/kg/min.<sup>59</sup> Los resultados indican que el nesiritide disminuyó la PAOP y el grado de disnea. El nesiritide redujo la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) y se observó una disminución de los niveles séricos de aldosterona. El nesiritide no mejoró la disnea más que la nitroglicerina, pero sí disminuyó la presión cuña pulmonar más que la nitroglicerina, aunque es cuestionable esto último por la dosis relativamente baja de nitroglicerina utilizada en el estudio. Los efectos colaterales del nesiritide son hipotensión arterial, cefalea y deterioro de la función

renal. La incidencia de hipotensión en el estudio VMAC producida por el NST fue similar a la originada por la NTG, pero debido a que la vida media del NST es prolongada, la hipotensión puede tardar más tiempo con el NST que con la NTG.

## INOTRÓPICOS

Están indicados cuando existe hipoperfusión periférica, con o sin congestión, o edema pulmonar resistente a diuréticos y vasodilatadores, con fracción de eyección ventricular < 35%. Este grupo de fármacos, además de poseer efectos inotrópicos (mediados por la estimulación del receptor  $\beta_1$  adrenérgico), también muestran al mismo tiempo efectos cronotrópicos, dromotrópicos y batmotrópicos.<sup>60</sup> A nivel de las resistencias periféricas generan dos tipos de respuesta:

1. Vasodilatación, mediada a través del efecto  $\beta_2$  (isoproterenol, dobutamina).
2. Vasoconstricción por efecto  $\alpha_1$  (norepinefrina, dopamina). Los inotrópicos mejoran los parámetros hemodinámicos e incrementan el consumo de oxígeno del miocardio y no modifican el pronóstico de la ICA.<sup>57</sup>

## Dopamina

Es un compuesto intermedio de epinefrina y norepinefrina. Su acción vascular es de dos tipos:

- a. Acción directa sobre receptores  $\alpha$ ,  $\beta$  y dopa.
- b. Acción indirecta mediada a través de la norepinefrina. con dosis altas (> 10  $\mu\text{kg}/\text{min}$ ) aparecen efectos alfa cronotrópicos combinados con vasoconstricción esplácnica y renal (oliguria y taquiarritmias). Además, incrementa la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

## Epinefrina

Es el prototipo de la amina simpaticomimética y sus principales efectos son inotropismo y cronotropismo positivos. Aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, acorta la sístole más que la diástole, incrementa el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno miocárdico, y reduce el periodo refractario auricular

mejorando la conducción. Sigue siendo útil en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, colapso vascular periférico y anafilaxia (infusión de 0.03 a 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Suele indicarse su uso cuando no se ha obtenido el efecto inotrópico de la dopamina (> 7 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). La epinefrina es un fármaco  $\alpha$  y  $\beta$  balanceado de acción directa:  $\beta_1$  (central, a nivel cardíaco),  $\beta_2$  (periférico con vasodilatación de arteriolas musculares e hipotensión arterial) y  $\alpha_1$  (vasoconstricción cutánea y esplácnica con disminución del flujo sanguíneo a través de los vasos de la piel, las mucosas y los riñones e incremento de la precarga). Cuando se aplica en dosis de 1 a 2 mg/min el efecto es primariamente  $\beta_1$  y  $\beta_2$  en corazón y vasos, pero si se incrementa por arriba de 10 mg/min el efecto es predominantemente  $\alpha$  y no  $\beta_2$ .<sup>61,62</sup>

### **Dobutamina**

Es un derivado sintético del isoproterenol 50:50 racémico y una mezcla de dos isómeros: el isómero (–) tiene efecto  $\alpha_1$  y el isómero (+) efectos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ; en la mezcla predomina el efecto  $\beta$ . En dosis bajas no tiene efectos cronotrópicos, pero en dosis altas puede tener efectos cronotrópicos y disritmogénicos. Combina el efecto inotrópico con la reducción de la precarga, causando vasodilatación pulmonar y reducción de la poscarga del ventrículo derecho, así como disminución de la presión de llenado ventricular. Su efecto vasodilatador puede provocar hipotensión arterial sistémica en pacientes hipovolémicos. Se ha demostrado que mejora el flujo arterial coronario en el miocardio isquémico comparado con la dopamina, pero sin incrementar el flujo sanguíneo esplácnico y renal. Se utiliza de preferencia en pacientes con falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía o disfunción ventricular, acompañados de hipertensión arterial pulmonar.<sup>63</sup>

### **Norepinefrina**

Es una catecolamina natural. Estructuralmente es semejante a la epinefrina, excepto que carece del radical metilo. Aunque a nivel cardíaco y periférico tiene efecto  $\alpha_1$  predominante, muestra una actividad  $\beta_1$  y poco  $\beta_2$  a nivel periférico. En consecuencia, las resistencias vasculares (precarga y poscarga) de ambos, tanto en corazón derecho como en izquierdo, se elevan, se incrementa la presión arterial resultando en bradicardia refleja, a través de barorreceptores, y el gasto cardíaco puede estar reducido (esto último puede no suceder en hipotensión severa). Está indicada en estados de reducción severa de las resistencias vasculares sistémicas que arriesgan la presión de perfusión coronaria; en ocasiones se combina con amrinona, usándose altas dosis de ésta para periodos prolongados que llegan

a inducir severa isquemia renal y esplácnica. Cuando la presión arterial media se encuentra en 60 mmHg se puede cambiar a otro fármaco como la dopamina, o bien combinarla con dosis bajas de dopamina para reducir las resistencias vasculares renales y aumentar el flujo sanguíneo renal.<sup>64,65</sup>

## **INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**

El AMPc intracelular controla la concentración de calcio intracelular, la contractilidad del músculo cardiaco y la relajación del músculo liso. Estos niveles pueden incrementarse directamente por tres mecanismos:

1. Por inducción de catecolaminas.
2. Por estimulación beta.
3. Por inhibición de las fosfodiesterasas. Hay tres tipos de fosfodiesterasas y entre los inhibidores de la 3-fosfodiesterasa hay dos derivados: biperidínicos (amrinona y milrinona) e imidazólicos (enoximona y piroximona).

### **Amrinona**

Es un derivado biperidínico, del grupo inhibidor selectivo de la 3-fosfodiesterasa. Tiene efecto inotrópico positivo y un potente efecto vasodilatador, con marcada reducción de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y, por consiguiente, reduce la poscarga del ventrículo derecho y el izquierdo. Debe administrarse conjuntamente con un vasoconstrictor (norepinefrina o fenilefrina) para mantener una adecuada presión de perfusión coronaria. La amrinona está indicada en el tratamiento de disfunción ventricular derecha asociada con hipertensión pulmonar. Se requiere una dosis de carga. Su administración crónica produce disfunción plaquetaria o plaquetopenia, así como disritmias ventriculares.<sup>66</sup>

### **Milrinona**

Es un derivado biperidínico inhibidor de la 3-fosfodiesterasa de segunda generación, conocido por ser un inodilatador (similar a la amrinona, pero de 12 a 15 veces más potente en su acción inotrópica), que aumenta la contractilidad miocárdica y disminuye las resistencias vasculares sistémica y pulmonar. Ocasiona que la frecuencia cardiaca tienda a aumentar, pero en menor grado que la dobutamina. La trombocitopenia no ha sido un efecto observado con la milrinona.<sup>67</sup> Produce

vasodilatación pulmonar y puede ser un factor importante en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar y gasto cardiaco bajo presente en la ICA. La milrinona (MRN) no aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y provee una relajación diastólica miocárdica (efecto lusiotrópico positivo), aumentando la perfusión coronaria. Los efectos de la MRN no son mediados por estimulación de receptores beta y por lo tanto no se ven afectados (como la dobutamina) por la coadministración de betabloqueadores. La administración bolo de MRN produce una mejoría hemodinámica, pero se asocia con hipotensión en más de 10% de los pacientes. Se ha sugerido iniciar el tratamiento de MRN sin bolo inicial y sólo infusión continua, en dosis desde 0.1 mg/kg/min hasta 0.2 a 0.3 mg/kg/min, pero la dosis recomendada es de 0.75 mg/kg/min.<sup>68,69</sup>

## **Sensibilizador del calcio**

### **Levosimendan**

En los pacientes con ICC y betabloqueadores que sufren de un episodio de descompensación, la respuesta a un inotrópico como la dobutamina puede ser impredecible.<sup>70,71</sup> El estudio *Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support* (SURVIVE) comparó el levosimendan y la dobutamina en pacientes con ICA descompensada, y no mostró ningún beneficio significativo el levosimendan sobre la dobutamina en relación con la mortalidad a 31 o 180 días.<sup>72</sup> Sin embargo, en una revisión más crítica de las conclusiones se demostró que un subgrupo de pacientes tuvieron una supervivencia mayor en los primeros cinco días después de la infusión de levosimendan, tendencia que continuó hasta el día 14. De levosimendan se utilizaron 12 µg/kg de bolo en 10 min, seguidos de una infusión continua a 0.1 µg/kg/min por 50 min. Si se toleraba, se aumentaba a 0.2 µg/kg/min por 23 h.<sup>73</sup> Han existido otros estudios que favorecen la utilización de levosimendan en la ICA descompensada.<sup>74-76</sup>

### **Vasopresina y terlipresina**

La vasopresina es un péptido sintetizado en el hipotálamo y transportado y acumulado en la región posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Es liberado en respuesta a un descenso del volumen sanguíneo circulante y a un aumento de la osmolaridad plasmática. Aumenta las resistencias vasculares periféricas a través de los receptores V1 y la respuesta de la vasculatura a las catecolaminas. También inhibe la producción de óxido nítrico y bloquea los canales K1-ATP. Restaura los mecanismos hemodinámicos alterados en los estados de choque. Existe una respuesta bifásica de las concentraciones séricas de vasopresina: al inicio del estado

de choque existe una elevación de su concentración sérica y después se presenta un descenso rápido y prolongado de ésta hasta desaparecer. Esto se correlaciona con estudios de resonancia magnética de la hipófisis, en la cual está depletada de vasopresina. Utilizada en dosis bajas (0.01 a 0.04 U/min) produce una respuesta presora enorme con la que puede mejorar el estado vasopléjico refractario a catecolaminas y aumentar la función renal. La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina que posee una vida media promedio de ocho horas (comparada con los ocho minutos de la vasopresina) y se ha propuesto como alternativa cuando no se cuenta con la vasopresina. Cuando se administra en dosis de 1 a 2 mg por vía intravenosa a pacientes con choque séptico, la terlipresina aumenta la presión arterial media, la producción de orina, el índice de resistencia vascular sistémica, el índice de resistencia vascular pulmonar y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo y el derecho y, por otra parte, reduce el ritmo cardiaco, el volumen latido, el lactato y el índice de aporte y consumo de oxígeno.<sup>77,78</sup>

## REFERENCIAS

1. **Nieminen MS:** Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(4):389–429.
2. **Dar O:** Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med* 2008;36 (Suppl):S3–S8.
3. **Arias Mendoza MA, Velasco GR:** Insuficiencia cardiaca aguda e insuficiencia cardiaca descompensada. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(Supl 1):27–33.
4. **Killip T, Kimball JT:** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
5. **Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ:** Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
6. **Stevenson LW:** Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:251–257.
7. **Lorenzo NJA, Angel JVM:** Insuficiencia cardiaca. En: *Tratado de cardiología*. México, Intersistemas, 2006:383–407.
8. **Adams KF, Fonarox GC:** Characteristics and outcome of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–216.
9. **Chatterjee K, Rame E:** Systolic heart failure: chronic and acute syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S44–S51.
10. **Cleland JG, Swedberg K:** The EuroHeart Failure Survey programme. A Survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1. Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:42–463.
11. **Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL:** Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574–581.
12. **Felker GM, Cuculich PS, Gheorghiane M:** The Valsalva maneuver: a bedside “biomarker” for heart failure. *Am J Med* 2006;119:117–122.

13. **Gandhi SK, Powers JC:** The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17–22.
14. **Szidon JP:** Pathophysiology of the congested lung. *Cardiol Clin* 1989;7:39–48.
15. **Maisel AS, Krishnaswamy:** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
16. **Dao Q:** Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379–385.
17. **Cowie MR, Jourdain P:** Clinical application of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710–1718.
18. **Mueller C, Laule Kilian K, Christ A, Brunner La Rocca HP, Perruchoud AP:** Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 2006;151:845–850.
19. **Fonarov GC:** ADHERE, Acute Decompensated Heart Failure Registry. *JAMA* 2005;293:572–580.
20. **Owan TE, Hodge R:** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
21. **Glassberg H:** Imaging studies in patients with heart failure: current and evolving technologies. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S28–S39.
22. **Tousignant CP:** The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000;90:351–355.
23. **Nagueh SF:** Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 1995;75:1256–1262.
24. **Lewis J:** Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984;70:425–431.
25. **Ommen SR:** Assessment of right atrial pressure with 2 dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiography study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24–29.
26. **Lee RT:** Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol* 1989;64:1366–1370.
27. **Nagueh SF:** Doppler estimation of left ventricular filling pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254–261.
28. **Connors AF:** The effectiveness of right catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889–897.
29. **Cotter G:** Hemodynamic monitoring in acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S40–S43.
30. **Cotter Q, Williams S:** Role of the cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:215–222.
31. **Martínez Sánchez CR, Martínez Reding JO:** Estratificación clínica del enfermo con estado de choque cardiogénico, el valor agregado del poder cardiaco y del índice de las resistencias periféricas. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(S2):261–268.
32. **Tan LB, Littler WA:** Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock. Implication of prognosis and management. *Br Heart J* 1990;64:121–128.
33. **Chuquiure VE, Vieyra G:** Valor e importancia en la modificación de la reserva miocárdica en los enfermos con infarto del miocardio de localización inferior y extensión al ventrículo derecho con grave compromiso hemodinámico. XX Congreso Interamericano y XXIV Congreso Nacional de Cardiología. Cancún, 2006.
34. **Nieminen MS:** Key issues guidelines on acute heart failure. *Eur Heart J Supplements* 2006;(Suppl E):E6–E11.

35. **Cruz SO:** ¿Nuevas terapéuticas para la insuficiencia cardiaca? *Arch Cardiol Mex* 2003;73 (Suppl 1):S106–S108.
36. **Topallan S:** Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S66–S74.
37. **Hollenberg SM:** Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47–59.
38. **Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F et al.,** 3CPO Trialists: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142–151.
39. **Bergsten AD:** Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825–1830.
40. **Vismara LA, Leaman DM, Zelis R:** The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation* 1976;54:335–337.
41. **Vasko JS, Henney RP, Oldham HN, Brawley RK, Morrow AG:** Mechanisms of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1966;18: 876–883.
42. **Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G et al.:** Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25:205–209.
43. **Arias Mendoza MA, Velasco GR:** Insuficiencia aguda e insuficiencia cardiaca descompensada. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(Supl 1):27–33.
44. **Packer M, Gheorghide M, Young JB:** Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin–converting enzyme inhibitors: Radiance Study. *N Engl J Med* 1993;319:1–7.
45. **Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE:** Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with moderate chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993;22: 955–962.
46. **Brater DC:** Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387–395.
47. **Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB et al.:** Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1–6.
48. **Brater DC:** Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387–395.
49. **Almeshari K:** A volume–independent component to postdiuretic sodium retention in humans. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1878–1883.
50. **Van Vilet AA:** Spironolactone in congestive heart failure refractory to high–dose loop diuretic and low–dose angiotensin–converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:21A–28A.
51. **Marenzi G, Agostoni P:** Hemofiltration in heart failure. *Int J Artif Organs* 2004;27:1070–1076.
52. **Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA et al.:** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.
53. **Grandimartea F, Mureddub GF:** Diuretic therapy in heart failure: current controversies and new approaches for fluid removal. *J Cardiovasc Med* 2010;11:563–570.
54. HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guidelines. *J Card Fail* 2006;12:e1–e122.
55. **Elkayan U:** Vasodilators in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36 (Suppl):S95–S105.
56. **Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S et al.:** Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:227–241.
57. **Fung HL:** Mechanisms of nitrate tolerance. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:489–499.

58. **Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC:** Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:200–207.
59. **Arias Mendoza MA, Velasco GR:** Insuficiencia aguda e insuficiencia cardiaca descompensada. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(Supl 1):27–33.
60. **Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK et al.:** Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37–44.
61. Publication Committee for the VMAC Investigators: Vasodilation in the management of acute CHF – a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–1540.
62. **Petersen JW:** Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Car Med* 2008;36 (Supl):S106–S111.
63. **Lipman J, Roux A, Kraus P:** Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intens Care* 1991;19:61–65.
64. **Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR et al.:** Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993;21:70–77.
65. **Jardin F, Sportiche M, Bazin M et al.:** Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981;9:329–332.
66. **Martin C, Eon B, Saux P et al.:** Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282–285.
67. **Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG et al.:** Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663–667.
68. **Barton P, García J, Kouatli A et al.:** Hemodynamic effects of I. V. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109:1302–1312.
69. **Bairn DS, McDowell AV, Cherniles J, Monrad ES, Parker JA et al.:** Evaluation of a new bipyridine inotropic agent milrinone in patients with severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1983;309:748–756.
70. **Baruch L, Patacsil P, Hameed A, Pina I, Loh E:** Pharmacodynamic effects of milrinone with and without a bolus loading infusion. *Am Heart J* 2001;141:266–273.
71. **Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS et al.:** Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
72. **Metra M, Nodari S, D’Aloia A:** Beta-blocker therapy influences the haemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248–1258.
73. **Follath F:** Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360(9328):196–202.
74. **Mebazaa A, Nieminen M, Packer M, SURVIVE Investigators:** Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
75. **Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS:** Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on B-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Failure* 2009;11:304–311.
76. **Follath F:** Newer treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan. *Drug Des Devel Ther* 2009;373–378.

77. **Petersen JW, Felker GM:** Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36(Suppl 1):S106–S111.
78. **Bocchi AE, Vilas Boas F, Moreira MC et al.:** Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:182–190.
79. **Pesaturo AB, Jennings HR:** Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006;40:2170–2177.
80. **Dunser MW, Lindner KH, Wenzel V:** A century of arginin vasopressin research leading to new therapeutic strategies. *Anesthesiology* 2006;105:444–445.



---

## Hemorragia del tubo digestivo

---

María del Pilar Rangel Mejía, Jesús Sánchez Zúñiga

En los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con sangrado del tubo digestivo es fundamental el diagnóstico y tratamiento oportuno. Antes de realizar la endoscopia es primordial la reanimación con líquidos y transfusión a fin de evitar el daño a órgano blanco. Se divide en sangrado de tubo digestivo *alto* si se encuentra proximal al ángulo de Treitz y *bajo* si es distal. El sangrado del tubo digestivo alto se divide a su vez en sangrado variceal y no variceal.<sup>1</sup>

La causa más frecuente de sangrado del tubo digestivo alto no variceal es la úlcera péptica; las úlceras asociadas a infección por *Helicobacter pylori* constituyen 70% de los casos. Los AINEs se asocian a 15% de los casos y el resto son de origen desconocido.<sup>2,3</sup> La hemorragia variceal ocurre en 10 a 25% de los casos.<sup>1</sup>

### Cuadro 2–1. Principales causas de hemorragia de tubo digestivo alto

---

1. Úlcera péptica
  2. Varices esofágicas y gástricas
  3. Gastritis hemorrágica
  4. Esofagitis
  5. Duodenitis
  6. Síndrome de Mallory–Weiss
  7. Angiodisplasias
  8. Neoplasias
- 

Cappell MS, Friedel D: Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin N Am* 2008;92:491–509.

**Cuadro 2–2. Datos clave de la historia clínica para determinar la etiología del sangrado**

Síndrome de Mallory–Weiss	Náusea, vómito y posteriormente hematemesis
Úlcera esofágica	Odinofagia y reflujo
Úlcera péptica	Dolor abdominal en el epigastrio, uso de AINEs*
Varices esofágicas	Alcoholismo, cirrosis
Neoplasia	Pérdida de peso, disfagia y saciedad temprana

\*AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. Cappell MS, Friedel D: Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin N Am* 2008;92:491–509.

En el cuadro 2–1 se enumeran por orden de frecuencia las causas de hemorragia del tubo digestivo. El paso inicial es una evaluación clínica rápida, así como la valoración de la gravedad del sangrado. En el cuadro 2–2 se mencionan los datos clínicos que orientan hacia la etiología del sangrado.

## SANGRADO DEL TUBO DIGESTIVO NO VARICEAL

La hemorragia del tubo digestivo alto no variceal tiene una mortalidad de 10 a 14%. La causa más frecuente es la úlcera péptica. En el cuadro 2–3 se mencionan los puntos que se incluyen en la reanimación inicial. Se debe realizar una evaluación del riesgo de sangrado que determina el tiempo en que se debe realizar la endoscopia, si es necesaria la hospitalización o si será necesario administrar sangre. Para ello se han utilizado varias escalas de evaluación. La escala de Blatchford y la de Rockall se utilizan en el paciente con hemorragia del tubo digestivo no variceal con parámetros que se pueden evaluar durante la primera presentación.

**Cuadro 2–3. Manejo inicial en la hemorragia del tubo digestivo alto**

Administrar por vía intravenosa coloides o cristaloides
Corregir las alteraciones electrolíticas
Tipar y cruzar paquetes globulares
Corregir coagulopatías
Transfundir plasmas frescos congelados en caso de INR alto y sangrado activo (INR > 1.5)
Transfundir plaquetas en caso de trombocitopenia (< 50 000)
Oxígeno suplementario
Ayuno
Colocar sonda de Foley en caso de choque hipovolémico, insuficiencia renal aguda y oliguria
Colocar sonda nasogástrica para vaciado del estómago y reducir el riesgo de broncoaspiración
Proceder a intubación orotraqueal en caso de alteración del estado mental, hematemesis activa y severa y choque hipovolémico

Cappell MS: Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology* 2010:214–229.

Cuadro 2-4. Escala de Blatchford

Urea sangre mmol/L	Hb g/dL Hombre	Hb g/dL Mujer	Presión sistólica mmHg	Otros
> 6.5 < 7.9 = 2	> 12 < 13 = 1	> 10 < 12 = 1	100 a 109 = 1	Pulso > 100/min = 1
> 8.0 < 10 = 3	> 10 < 12 = 3	< 10 = 6	90 a 99 = 2	Melena = 1
> 10 < 25 = 4	< 10 = 6		< 90 = 3	Síncope = 2
> 25 = 6				Enfermedad hepática = 2 Insuficiencia cardíaca = 2

Laine L, Spiegel B: Methodology for randomized trials of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol* 2010;105:540-550.

## Escala de Blatchford

Identifica a los pacientes que pueden ser manejados como externos y los que requieren endoscopia inmediata. Los pacientes con valor de 0 rara vez requieren endoscopia. Sólo 5% de los que presentan un puntaje ente 1 y 2 requieren endoscopia inmediata. Con más de 6 puntos hay aumento de riesgo y necesidad de intervención endoscópica. Son necesarios estudios adicionales para determinar el punto de corte para estratificación en riesgo bajo o alto.<sup>4</sup> En el cuadro 2-4 se detallan los puntos que evalúa la escala de Blatchford.

## Escala de Rockall

Predice el riesgo de mortalidad y de resangrado. Menos de 3 indica buen pronóstico y más de 8, alto riesgo de mortalidad<sup>2</sup> (cuadro 2-5).

Cuadro 2-5. Escala de Rockall

Edad	Edad		
	0	1	2
	< 60 años	60 a 79 años	> 80 años
Choque	No	Pulso > 100 lat/min	PAS < 80 mmHg
Comorbilidades	Ninguna	Otros diagnósticos	CCF, IHD, morbilidad mayor
Diagnóstico	Mallory-Weiss		
Evidencia de sangrado	No		Coágulo adherente, sangrado en chorro

Laine L, Spiegel B: Methodology for randomized trials of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol* 2010;105:540-550.

## Recomendaciones generales

1. Reanimación inicial. Antes de realizar la endoscopia se debe estabilizar al paciente; los que tengan manifestaciones graves de sangrado deberán ser enviados a la unidad de cuidados intensivos.<sup>1</sup>
2. Endoscopia. La endoscopia es la principal herramienta diagnóstica en los pacientes con sangrado de tubo digestivo alto; se debe realizar a menos de 24 h de haberse iniciado el sangrado.<sup>1</sup> Es capaz de determinar la localización y etiología del sangrado en 95% de los casos, aunque en 12 a 17% de los pacientes la endoscopia no tiene éxito.

El tratamiento endoscópico reduce el riesgo de nuevas hemorragias, la necesidad de transfusión y la estancia hospitalaria. Sin embargo, esta última también implica un mayor riesgo de complicaciones:<sup>1</sup> sangrado incontrolable, perforación (en 0.5 a 1% de los casos),<sup>1</sup> broncoaspiración, hipotensión, arritmias y síndromes coronarios agudos.<sup>1</sup>

Se utilizan varias técnicas hemostáticas, como la inyección de una gran variedad de agentes (como la epinefrina en dilución de 1:10 000), que se han utilizado exitosamente solos o en combinación con sondas térmicas.<sup>4</sup> En el cuadro 2–6 se mencionan los tratamientos endoscópicos de la hemorragia no variceal.

Los pacientes con estigmas de alto riesgo que reciben tratamiento médico tienen un riesgo de 50% de continuar sangrando o de resangrado, mientras que los pacientes con riesgo bajo tienen sólo 15% de resangrado. Debido al alto riesgo de recidiva hemorrágica de los pacientes con alto riesgo se debe realizar terapia endoscópica en el momento del estudio, y no debe realizarse en pacientes con estigmas de riesgo bajo.

Sangrado activo o no. Sangrado a chorro o en capa. El sangrado en capa debe persistir por más de tres minutos para llamarse sangrado activo y distinguirlo del trauma moderado ocasionado por la endoscopia.<sup>1</sup>

3. Transfusión. En cuanto al manejo de la transfusión, se recomienda considerarla individualmente, sin olvidar los efectos adversos asociados a ella, como infección nosocomial, falla orgánica múltiple y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Las guías recomiendan la transfusión cuando la

### Cuadro 2–6. Tratamiento endoscópico de la hemorragia no variceal

Terapia de inyección: epinefrina o soluciones esclerosantes

Terapia ablativa: termocoagulación con sonda y electrocoagulación —BICAP, argón plasma

Terapia mecánica: *hemoclips*, ligadura con banda

Capell MS: Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;214–229.

hemoglobina es  $< 7$  en la mayoría de los pacientes y  $< 9$  g/dL en pacientes con enfermedad arterial coronaria o con hemorragia aguda A4 grado bajo 2c.<sup>3</sup>

La necesidad de transfusión no se basa únicamente en el nivel de hemoglobina, sino en la agudeza del sangrado, la intensidad de la hemorragia y la estabilidad hemodinámica.<sup>1</sup>

4. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes. En los pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes no debe retrasarse la realización de endoscopia; se debe iniciar de inmediato la corrección de la coagulopatía, ya que un INR  $> 1.5$  es un predictor independiente de mortalidad. El valor de INR y de plaquetas no predice el riesgo de resangrado en pacientes con defectos moderados de la coagulación.<sup>3</sup>
5. Duración de la hospitalización. La duración de la hospitalización es variable; la que más se reporta es de 3, 7 y 30 días. Se ha considerado la duración de tres días basándose en la información que indica que el resangrado ocurre principalmente en los primeros tres días, aunque reportes actuales indican que hasta 25% de los episodios de resangrado suceden después de los primeros tres días; por ello resulta razonable que el paciente permanezca hospitalizado por siete días.<sup>1</sup>
6. Inhibidores de la bomba de protones (IBP). El tratamiento con IBP disminuye la proporción de pacientes con estigmas de sangrado durante la endoscopia, reduce la necesidad de endoscopia, los costos, el riesgo de resangrado, los días de hospitalización, la necesidad de cirugía urgente y, cuando va aunado al tratamiento endoscópico, disminuye la mortalidad.<sup>3</sup> El tratamiento con IBP está indicado en todos los pacientes.<sup>3</sup> Actualmente se ha demostrado que la terapia que incluye un bolo inicial seguido de infusión continua durante 72 h es más efectiva.<sup>5,6</sup>

#### Cuadro 2-7. Predictores clínicos que incrementan el riesgo de resangrado y mortalidad

- a.  $> 75$  años de edad
- b. Choque hipovolémico
- c. Presencia de comorbilidades
- d. Hemoglobina inicial baja
- e. Evacuaciones melénicas
- f. Necesidad de transfusión
- g. Hematemesis, hematoquecia y aspiración de sangre fresca por sonda nasogástrica
- h. Elevación de urea, creatinina y transaminasas
- i. Alcoholismo
- j. Neoplasia activa
- k. APACHE  $> 11$

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101-113.

**Cuadro 2–8. Predictores endoscópicos que aumentan el riesgo de resangrado y mortalidad**

- a. Hemorragia activa, especialmente sangrado arterial
- b. Sangrado de vaso no visible
- c. Coágulo adherente
- d. Tamaño de la úlcera > 2 cm
- e. Localización (curvatura menor y pared duodenal posterior)
- f. Tipo de lesión

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101–113.

7. Endoscopia de control. No se recomienda una segunda endoscopia en pacientes sin evidencia clínica de resangrado; se repite únicamente en caso de alto riesgo de resangrado.<sup>1</sup> En el cuadro 2–7 se mencionan algunos de los datos que predicen el riesgo de sangrado y de mortalidad.

Durante el seguimiento del paciente después de la endoscopia es necesario determinar si el sangrado ha cesado o si persiste. En el cuadro 2–8 se detallan algunos datos clínicos de resangrado.

Es necesario considerar que la melena puede persistir hasta cinco días después del episodio de sangrado.

Una vez resuelto el episodio agudo deberá iniciarse tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en caso de que se determine ésta como causa precipitante.<sup>6</sup>

El tratamiento más comúnmente usado es la terapia triple, que incluye inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina dos veces al día durante 7 a 14 días.<sup>7,8</sup>

**La intervención del anestesiólogo se centra en pacientes con alto riesgo, múltiples comorbilidades, hemorragia masiva o recurrente<sup>1</sup>**

La cirugía y la radiología intervencionista se consideran en caso de sangrado severo persistente, que no se haya controlado con la terapia endoscópica primaria, que persista con sangrado después de la segunda terapia endoscópica o por complicación del tratamiento endoscópico. La cirugía se asocia con tasas de mortalidad de hasta 40%.<sup>8</sup> En el cuadro 2–9 se mencionan las indicaciones para realizar cirugía de urgencia. La angiografía con embolización transcáteter es una opción antes de la cirugía, sobre todo en pacientes con riesgo quirúrgico alto.<sup>6,8</sup>

**Cuadro 2–9. Criterios de resangrado**

- a. Hematemesis o aspiración de sangre por sonda nasogástrica 6 h después de la endoscopia
- b. Melena después de la normalización del color de las evacuaciones
- c. Hematoquecia después de la normalización de las evacuaciones o después de presentar melena
- d. Desarrollo de taquicardia (FC > 100 lat/min), hipotensión (PAS < 90 mmHg) 1 h después de tener estabilidad hemodinámica
- e. Descenso de la hemoglobina > 2 g después de dos valores consecutivos estables, o descenso > 0.5 g/dL con 3 h de diferencia. Descenso persistente de la hemoglobina > 3 g/dL en 24 h
- f. Taquicardia e hipotensión persistente 8 h después de la terapia endoscópica

Laine L, Spiegel B: Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol* 2010;105:540–550.

**SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO VARICEAL**

Existen tres áreas de intervención:

1. La profilaxis primaria para prevenir el primer episodio de hemorragia.
2. El tratamiento del episodio agudo.
3. La profilaxis secundaria, que es la prevención de una recurrencia de hemorragia.<sup>7</sup>

Las varices están presentes en 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico y son más frecuentes en pacientes con escala de Child–Pugh B y C.<sup>7</sup>

Los tratamientos disponibles actualmente son:

- a. Vasoconstrictores esplácnicos: vasopresina y somatostatina (análogos como octreotide y vapreotide) intravenosos.
- b.  $\beta$ -bloqueadores no selectivos: afectan el flujo sanguíneo portal a través de dos mecanismos: B1: reducción del gasto cardíaco y B2: vasoconstricción esplácnica. Se administran por vía oral.

**Cuadro 2–10. Indicaciones para cirugía de urgencia**

- a. Cuando se han administrado 6 o más unidades de sangre y el paciente continúa con inestabilidad hemodinámica (hipotensión: presión arterial sistólica < 100 mmHg y frecuencia cardíaca > 100 lat/min)
- b. Hemorragia poco abundante que persiste más de 3 días después del tratamiento
- c. La hemorragia se detiene pero presenta recidiva
- d. Las úlceras mayores de 4 cm tienen 75% de malignidad, por lo tanto deben tratarse radicalmente

Loffroy R, Guiu B: Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5889–5897.

- c. Tips o derivación portosistémica: el sistema portal se conecta a las venas de baja presión sistémica.
- d. Terapias endoscópicas: se puede realizar colocación de bandas endoscópicas (ligadura de varices), inyección de agentes esclerosantes.<sup>7</sup>
- e. Con cualquiera de estos tratamientos se presenta recidiva, por lo que deberá realizarse una estrecha vigilancia endoscópica y la repetición del tratamiento.<sup>7</sup>

## PROFILAXIS PRIMARIA

El riesgo de sangrado anual de varices depende de su tamaño y de la gravedad de la enfermedad hepática. Es de 12% anual para varices pequeñas y de 15% para varices grandes.<sup>7</sup> En el cuadro 2–11 se detalla el tratamiento en la profilaxis primaria.

### Estratificación del riesgo de sangrado<sup>7</sup>

- a. Evaluación del grado de varices esofágicas.
- b. Clasificación de Child–Pugh.
- c. Presencia de puntos rojos.
- d. Medición de la presión portal con el uso del gradiente de presión venosa hepática. La hipertensión portal está presente cuando este gradiente es mayor

**Cuadro 2–11. Profilaxis primaria en la hemorragia variceal**

Medicamento	Dosis	Metas	Duración	Seguimiento
Propranolol	Dosis inicial de 20 mg, se administra 2 veces al día VO	Aumentar hasta la máxima dosis tolerada o hasta que la frecuencia cardiaca sea de 55 lat/min	Indefinido	Vigilar la frecuencia cardiaca
Nadolol	Dosis inicial de 40 mg/día VO, una vez al día	Aumentar hasta la máxima dosis tolerada o hasta que la frecuencia cardiaca sea de 55 lat/min	Indefinido	
Ligadura de varices	Cada 2 a 4 semanas	Obliteración de varices	Usualmente de 2 a 4 sesiones	Vigilancia a los 3 meses después de la ligadura endoscópica y después cada 6 meses

García–Tsao G, Bosch J: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.

de 5 mmHg, pero no se considera clínicamente significativo. Cuando el gradiente es mayor de 10 y no presenta varices esofágicas tiene alto riesgo de desarrollarlas. En pacientes con hemorragia por varices un gradiente mayor de 20 (medido en las primeras 24 h de su ingreso) es el mejor predictor de mal pronóstico.<sup>7</sup>

## Tratamiento del episodio agudo

### Reanimación inicial

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para evitar la sobrecarga de volumen por el riesgo de hipertensión portal de rebote y recidiva hemorrágica.<sup>8</sup>

### Prevención y manejo de las complicaciones

Las principales complicaciones son neumonía por aspiración, sepsis, encefalopatía hepática e insuficiencia renal. La intubación orotraqueal deberá considerarse en pacientes con hemorragia masiva.

Los pacientes con riesgo intermedio, con Child–Pugh A y B, con gradiente > 20 mmHg deben recibir tratamiento estándar con vasoconstrictores: terlipresina, somatostatina o análogos como octreotide o vapreotide administrados desde el momento del ingreso; se mantienen por dos a cinco días y después se realiza la ligadura endoscópica menos de 12 h después del ingreso. Además se inician antibióticos profilácticos con ceftriaxona si el paciente ya estaba recibiendo quinolona o norfloxacin en dosis de 400 mg dos veces al día durante siete días. Se ha demostrado que reduce la tasa de infecciones sistémicas por translocación bacteriana.<sup>7</sup> En el cuadro 2–12 se detalla el tratamiento con vasoconstrictores en el episodio agudo y en el cuadro 2–13 la profilaxis durante la hemorragia.

**Cuadro 2–12. Manejo de primera línea en el episodio agudo. Vasoconstrictores<sup>6</sup>**

Fármaco	Dosis	Duración	
Octreotide	Bolo IV 50 µg seguido de una infusión de 50 µg/h	2 a 5 días	El bolo se puede repetir en la primera hora si la hemorragia no se controla
Terlipresina	2 mg/4 h las primeras 48 h y después 1 mg IV/4 h	2 a 5 días	Si ocurre resangrado durante el tratamiento considerar TIPS
Somatostatina	Bolo de 250 µg, seguido de infusión de 250 µg/h IV	2 a 5 días	El bolo se puede repetir en la primera hora si la hemorragia no se controla

McAvoy NC: Endoscopic cyanoacrylate therapy for gastric variceal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol and Hepatol* 2010;7:190–191.

**Cuadro 2–13. Manejo de primera línea del episodio agudo. Antibióticos<sup>6</sup>**

Fármaco	Dosis	Duración
Ceftriaxona	1 g/día IV	7 días
Norfloxacina	400 mg 2 veces al día VO	7 días

García-Tsao G, Bosch J: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.

## Derivación portosistémica

Únicamente se usa como terapia de rescate en los pacientes que no respondan a tratamiento convencional. En estos pacientes el uso de factor VII ha sido de poca utilidad.<sup>7</sup>

Las varices gástricas están presentes en 20% de los pacientes y el sangrado es más grave que con varices esofágicas. Éstas se clasifican en dos según Sarín y el consenso de Baheno III:

1. Varices esofagogástricas.
2. Varices gástricas aisladas.<sup>10</sup>

En estos casos la escleroterapia con cianoacrilato es más eficaz que la ligadura. También se ha utilizado con éxito la derivación portosistémica.<sup>7</sup> Hasta 18% de los pacientes presentan tanto varices gástricas como esofágicas.<sup>9</sup> Otras medidas locales a corto plazo incluyen el taponamiento con sonda de balones (sonda de Sengstaken–Blakemore), que permite controlar la hemorragia en varices comprobadas hasta en 80% de los pacientes.

Está indicada cuando existe dificultad para realizar la endoscopia terapéutica por sangrado activo masivo.<sup>10</sup> Antes de colocar la sonda el paciente deberá ser intubado para prevenir el riesgo de aspiración.

Este dispositivo incluye dos balones, uno gástrico y el otro esofágico. El gástrico debe inflarse primero; se infla a 100 mmHg, después se realiza tracción de 0.91 a 0.95 kg y luego se infla entre 150 y 200 mmHg.<sup>11</sup> Si no cesa la hemorragia se procede a hacer lo mismo con el balón esofágico, empleando un manómetro para cerciorarse de que la presión no sea mayor de 50 mmHg. La presión del balón deberá comprobarse por lo menos cada hora.

Después se debe confirmar radiográficamente la colocación de la sonda, que debe permanecer en su sitio durante 24 h. Algunos autores recomiendan desinflar el balón esofágico durante 30 a 60 min/8 h para disminuir el riesgo de ulceración de la mucosa. El globo gástrico se infla con volumen y el esofágico con presión.<sup>13</sup> Algunas complicaciones son rotura gástrica o esofágica, asfixia por desplazamiento del globo esofágico, compresión traqueal y neumonía por aspiración.<sup>12</sup>

## FACTOR VII RECOMBINANTE

Pequeños estudios piloto han demostrado que el factor VII recombinante humano se ha asociado con mejoría o normalización del tiempo de protrombina y control del sangrado en estos pacientes.<sup>13,14</sup> Sin embargo, también hay estudios en los que no se ha demostrado ningún beneficio, por lo que su uso sigue siendo controvertido.<sup>14-16</sup>

## PROFILAXIS SECUNDARIA

Tras el cese de la hemorragia activa hay un periodo de unas seis semanas en las que existe un alto riesgo de hemorragia recurrente. El mayor riesgo está en las primeras 48 a 72 h y más de 50% de todos los episodios de resangrado precoz ocurren en los primeros 10 días.<sup>16</sup>

Los tratamientos para prevenir nuevos sangrados son  $\beta$ -bloqueadores solos o en combinación con mononitrato de isosorbide, ligadura endoscópica, escleroterapia y cortocircuito intrahepático portosistémico.

Los  $\beta$ -bloqueadores no selectivos reducen el flujo sanguíneo portal y el mononitrato de isosorbide reduce la resistencia intrahepática. Los  $\beta$ -bloqueadores pueden utilizarse como monoterapia o combinados con MI. La banda endoscópica es el tratamiento de elección en el sangrado por varices esofágicas, ya que reduce los nuevos episodios de hemorragia y las complicaciones en comparación con la escleroterapia<sup>17</sup> (cuadro 2-14).

El riesgo de resangrado disminuye con terapia combinada, es decir, con ligadura endoscópica y tratamiento farmacológico.

## HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO BAJO

Las causas más frecuentes de sangrado de tubo digestivo bajo son diverticulosis y angiodisplasias infecciosas y neoplásicas. La mortalidad se presenta en 4% de los casos.

Los pacientes deben clasificarse como de alto o de bajo riesgo dependiendo de la inestabilidad hemodinámica, la edad, las comorbilidades y los factores de riesgo. Una vez que se sospeche de sangrado del tubo digestivo bajo se deberá realizar la colonoscopia, que es el estudio inicial. El tratamiento endoscópico se puede utilizar para angiodisplasia, divertículos, hemorroides, polipectomía, telangiectasias y proctitis. En raras ocasiones se requerirá una cirugía inmediata.

**Cuadro 2–14. Profilaxis secundaria. Recomendaciones del IV consenso de Baheno para la profilaxis de la recidiva hemorrágica por varices**

Los pacientes con cirrosis que no han recibido profilaxis primaria deben ser tratados con  $\beta$  bloqueadores no selectivos, EBL o ambos

La terapia de combinación es probablemente el mejor tratamiento profiláctico

La medición del gradiente de la presión venosa hepática en pacientes tratados con farmacoterapia proporciona información pronóstica acerca del riesgo de sangrado

Si el tratamiento endoscópico y el farmacológico fallan se debe realizar TIPS en pacientes con Child Pugh A y B

TIPS es sólo una opción en pacientes en quienes no se pueda realizar cirugía o puede ser utilizado como puente para el trasplante

Kravetz D: Gastrointestinal bleeding: secondary prophylaxis for variceal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:10–11.

Otros procedimientos diagnósticos que pueden ser útiles son la escintigrafía y la angiografía mesentérica. Cada uno de los procedimientos diagnósticos tiene ventajas y desventajas<sup>17</sup> (cuadro 2–15).

## Diverticulosis

Es la causa más común de sangrado del tubo digestivo bajo, con prevalencia de 15 a 55%.<sup>18,19</sup> Su frecuencia aumenta con la edad.<sup>20,21</sup> El sangrado suele ser indoloro; en raras ocasiones se presentan espasmos abdominales. Los factores de riesgo incluyen dieta baja en fibra, edad, estreñimiento y uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>19,20</sup>

**Cuadro 2–15. Procedimientos diagnósticos en la hemorragia del tubo digestivo bajo**

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Colonoscopia	Localización precisa	Mala visualización del colon sin preparación
	Posibilidad de intervención terapéutica	Sensibilidad variable
Angiografía	Toma de biopsias	
	Exacta localización anatómica	Sensibilidad variable
	No requiere preparación del intestino	Se debe llevar a cabo durante el sangrado activo
Imagen con radionúclidos	Se puede realizar embolización	
	No invasiva	No localiza el sitio de la hemorragia
	Alta sensibilidad	

Strate LL: Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;34: 643.

Los antiinflamatorios no esteroideos aumentan el riesgo de sangrado del tubo digestivo bajo por diversos mecanismos, como erosión de la mucosa y disfunción plaquetaria.<sup>21</sup>

## ANGIODISPLASIA

Es una dilatación tortuosa de los vasos submucosos. Es poco frecuente en la población general. Su incidencia aumenta con la edad y el riesgo de hemorragia con el tiempo, debido a la degeneración de las paredes vasculares.<sup>22,23</sup>

La angiodisplasia puede ser la causa más común de sangrado en los pacientes mayores de 65 años de edad.<sup>9,10</sup> Presenta una prevalencia de 3 a 37%. La hemorragia suele ser episódica y autolimitada. El sangrado de la angiodisplasia es venoso, en contraste con el sangrado de la enfermedad diverticular, que es arterial. El resangrado ocurre en 80% de los pacientes con angiodisplasia no tratados.<sup>24</sup> El tratamiento incluye sondas endoscópicas, inyección de sustancias esclerosantes y coagulación con argón.<sup>25</sup> Después del tratamiento ocurre resangrado hasta en 30% de los casos.

## NEOPLASIAS

El cáncer de colon es una causa poco frecuente pero grave de hematoquecia; ésta causa cerca de 10% de los casos de sangrado rectal en mayores de 50 años de edad y es rara en pacientes de menor edad.<sup>26</sup> Se produce por ulceración de la lesión. El tratamiento es limitado. Hay un riesgo significativo de provocar más sangrado o de hacer una perforación con tratamiento endoscópico debido a la friabilidad y al tamaño de las lesiones.<sup>27</sup>

## REFERENCIAS

1. **Cappell MS, Friedel D:** Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin N Am* 2008;92:491–509.
2. **Laine L, Spiegel B:** Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol* 2010;105:540–550.
3. **Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ:** International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101–113.
4. **Braunwald F:** *Harrison: Principios de medicina interna*. McGraw–Hill, 2009:1855–1872.

5. **Kuipers EJ:** Risk assessment in upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:480–482.
6. **Gralnek IM, Barkun AN:** Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359(9):928–937.
7. **García-Tsao G, Bosch J:** Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
8. **Romarc L, Guiu B:** Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5889–5897.
9. **McAvoy NC:** Endoscopic cyanoacrylate therapy for gastric variceal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:190–191.
10. **Zumaeta Villen E:** Várices esófago-gástricas. *Tópicos Selectos en Medicina Interna – Gastroenterología*.
11. **Zubirán S:** *Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”*. 5ª ed. Cap. 148. McGraw–Hill.
12. **Tintinalli JE, Gabor DK:** Hemorragia de tubo digestivo. *Medicina de urgencias*. 5ª ed. McGraw–Hill, 2002:591–592.
13. **Shami VM, Hespenheide EE, Macik BG, Caldwell SH:** Recombinant activated factor VII in fulminant liver failure: complete but transient correction of the coagulopathy (resume). *Hepatology* 2000;32:397A.
14. **Kravetz D:** Gastrointestinal bleeding: secondary prophylaxis for variceal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:10–11.
15. **Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J et al.:** Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1081.
16. **Bosch J, Thabut D, Bendtsen F et al.:** Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123.
17. **De Franchis R, Primignani M:** Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin N Am* 1992;21:85.
18. **Browder W, Cerise EJ, Litwin MS:** Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 1986;204:530.
19. **Strate LL:** Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:643.
20. **Painter NS, Burkitt DP:** Diverticular disease of the colon, a 20th Century problem. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3.
21. **Welch CE, Allen AW, Donaldson GA:** An appraisal of resection of the colon for diverticulitis of the sigmoid. *Ann Surg* 1953;138:332.
22. **Foutch PG:** Diverticular bleeding: are nonsteroidal anti-inflammatory drugs risk factors for hemorrhage and can colonoscopy predict outcome for patients? *Am J Gastroenterol* 1995;90:1779.
23. **Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:990.
24. **Foutch PG:** Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88:807.
25. **Gupta N, Longo WE, Vernava AM:** Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: an entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. *Dis Colon Rectum* 1995;38:979.
26. **Kravetz D, Bosch J, Arderiu M et al.:** Hemodynamic effects of blood volume restitution

following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: influence of the extent of portal–systemic shunting. *Hepatology* 1989;9:808.

27. **Bjarnason I, Macpherson AJ:** Intestinal toxicity of non–steroidal anti–inflammatory drugs. *Pharmacol Ther* 1994;62:145.

### **Bibliografía recomendada**

1. **McColl KE:** *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362(17):1597–1604.
2. **Valkhoff VE et al.:** Time–trends in gastroprotection with nonsteroidal anti–inflammatory drugs (NSAIDs). *Aliment Pharmacol Ther* 31:1218–1228.
3. Gastroprotective agents are underprescribed among NSAID user. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:360.



---

## Crisis hiperglucémicas

---

*Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo*

### INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son las dos complicaciones metabólicas agudas más graves de la diabetes. Estos trastornos resultan de la combinación de la deficiencia absoluta o relativa de insulina y un aumento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento).<sup>1</sup>

La CAD se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, acidosis metabólica y aumento de la concentración total de cuerpos cetónicos, mientras que el EHH se determina por hiperglucemia grave, hiperosmolaridad y deshidratación en ausencia de cetoacidosis significativa. La mayoría de los casos de CAD se presentan en pacientes con diabetes tipo 1 autoinmunitario; sin embargo, los pacientes con diabetes tipo 2 también tienen riesgo de presentarla, principalmente durante cuadros con estrés catabólico agudo como trauma, cirugía o infecciones.

### EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente existe en los países industrializados un incremento de hospitalizaciones por CAD, la mayoría de las cuales se presentan en pacientes de entre 18 y 44 años de edad (56%) y de 45 a 65 años (24%), con sólo 18% en < 20 años de edad.<sup>2</sup> Dos tercios de los pacientes con CAD tienen diabetes tipo 1 y 34% padecen diabetes tipo 2.

La CAD es la causa más común de muerte en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y representa la mitad de todas las muertes en los pacientes diabéticos menores de 24 años de edad.<sup>3</sup> En adultos con CAD la mortalidad global es de 1%, pero en ancianos y en pacientes con enfermedades concomitantes la tasa de mortalidad es de 5%.<sup>4</sup>

La mortalidad del EHH es superior a la secundaria a CAD, con tasas de mortalidad de 20.5%.<sup>5</sup> El pronóstico de ambas condiciones empeora en los extremos de edad, en presencia de coma, hipotensión y comorbilidades graves.<sup>6</sup>

## **PATOGÉNESIS**

El mecanismo fisiopatogénico en la CAD es la reducción de las concentraciones efectivas de insulina y el aumento de las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento) con hiperglucemia y cetosis secundaria (figura 3–1).<sup>7</sup>

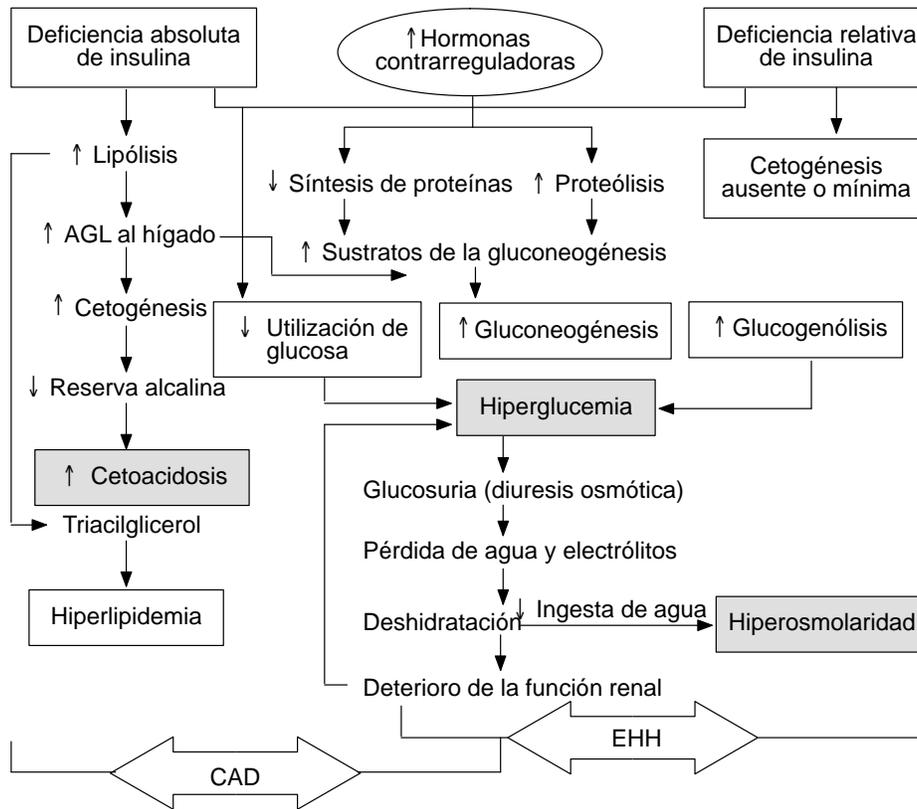
La hiperglucemia es resultado de tres procesos:

1. Aumento de la gluconeogénesis.
2. Glucogenólisis acelerada.
3. Utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, lo que se ve magnificado por la resistencia a la insulina transitoria debido al desequilibrio de la hormona en sí y a la elevada concentración de ácidos grasos libres.<sup>8</sup>

La combinación de la deficiencia de insulina y el aumento de las hormonas contrarreguladoras en la CAD también conducen a la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo hacia la circulación (lipólisis), y sin restricciones a la oxidación hepática de ácidos grasos en el hígado a cuerpos cetónicos ( $\beta$ -hidroxi-butilato y acetoacetato), con la consiguiente cetonemia y acidosis metabólica.<sup>9</sup>

En pacientes con crisis hiperglucémica la hiperglucemia se asocia con un estado inflamatorio grave caracterizado por elevación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral y las interleucinas 6 y 8), proteína C reactiva, especies reactivas de oxígeno y peroxidación lipídica, así como factores de riesgo cardiovascular, inhibidor del activador del plasminógeno–1 y ácidos grasos libres en ausencia de infección evidente o patología cardiovascular.<sup>10</sup> Todos estos parámetros retornan a valores cercanos a lo normal con la terapia de la insulina y la hidratación dentro de las 24 h. Los estados inflamatorios y procoagulantes podrían deberse a fenómenos inespecíficos de estrés y explicarse en parte por la asociación de las crisis hiperglucémicas con un estado de hipercoagulabilidad.<sup>11</sup>

La patogenia del EHH no es tan conocida como la de la CAD, pero un mayor grado de deshidratación (debido a la diuresis osmótica) y las diferencias en la dis-



**Figura 3–1.** Patogénesis de la CAD o el EHH: estrés, infección o insulina insuficiente. CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico; AGL: ácidos grasos libres.

© Editorial Añil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ponibilidad de la insulina la distinguen de la de la CAD.<sup>12</sup> Aunque la deficiencia relativa de insulina está claramente presente en el EHH, la secreción de insulina endógena (que se refleja en los niveles de péptido C) parece ser mayor que en la CAD, donde es insignificante. Los niveles de insulina en el EHH son insuficientes para facilitar la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina, pero sí son suficientes para prevenir la lipólisis y la cetogénesis.

### FACTORES PRECIPITANTES

El factor precipitante más común en el desarrollo de la CAD y el EHH es la infección; otros factores incluyen la suspensión o inadecuada aplicación de insulina, pancreatitis, infarto del miocardio, evento cerebrovascular y medicamentos.<sup>13</sup>

Las enfermedades que provocan la liberación de hormonas contrarreguladoras o comprometen el acceso al agua conducen a una severa deshidratación y EHH. En la mayoría de los pacientes con EHH el consumo de agua está restringido debido a que el paciente está postrado en cama y es exacerbado por la alteración de la respuesta de sed en adultos mayores, 20% de los pacientes no tienen antecedentes de diabetes, por lo que el reconocimiento de los síntomas de hiperglucemia se retrasa y puede dar lugar a deshidratación grave. Los adultos mayores con diabetes de nueva aparición o las personas con diagnóstico de diabetes que cursan con hiperglucemia y lo desconocen, o no pueden tomar líquidos cuando es necesario, están en riesgo de EHH.<sup>14</sup>

Los medicamentos que afectan al metabolismo de los hidratos de carbono (como esteroides, tiazidas, agentes simpaticomiméticos y pentamidina) pueden precipitar el desarrollo de EHH o de CAD. Los posibles mecanismos incluyen la inducción de la resistencia periférica a la insulina y la influencia directa sobre la función de las células pancreáticas por el antagonismo de los receptores 5-HT 1A/2A/2C, por los efectos inhibitorios a través de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos o por los efectos tóxicos.<sup>15,16</sup>

Una variante de diabetes actualmente conocida como diabetes tipo 2 propensa a la cetosis (diabetes tipo idiopática, diabetes atípica, diabetes tipo 1.5) tiene una presentación clínica aguda (con CAD como en la diabetes tipo 1 clásica), pero después de un corto periodo de terapia con insulina a menudo es posible lograr una remisión prolongada, con una interrupción eventual del tratamiento con insulina y el mantenimiento del control glucémico con dieta o hipoglucemiantes orales.<sup>17</sup> En estos pacientes las características clínicas y metabólicas de la diabetes tipo 2 incluyen obesidad, antecedentes familiares de diabetes, reservas medibles de insulina pancreática, baja prevalencia de marcadores de autoinmunidad para destrucción de células  $\beta$  y la posibilidad de interrumpir el tratamiento con insulina durante el seguimiento.<sup>18</sup> Este perfil único de insulino-dependencia transitorio después de CAD ha sido reconocido principalmente en la población de raza negra y en los hispanos, pero también se ha reportado en nativos americanos, asiáticos y blancos.<sup>19</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Historia y exploración física

El EHH por lo general se desarrolla durante varios días o semanas, mientras que la CAD se desarrolla de forma aguda. Aunque los síntomas de la diabetes mal controlada pueden estar presentes por varios días, las alteraciones metabólicas

típicas de la cetoacidosis suelen evolucionar en menos tiempo (por lo general < 24 h). En ocasiones la presentación clínica puede evolucionar o desarrollarse de forma aguda y el paciente presentarse con CAD sin síntomas previos.

Tanto en la CAD como en el EHH el cuadro clínico clásico incluye historia previa de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, debilidad y cambios del estado de alerta. Los hallazgos a la exploración física incluyen mala turgencia de la piel, respiración de Kussmaul (en los casos de CAD), taquicardia e hipotensión. El estado de alerta puede variar de alerta total a estupor profundo o coma (este último es más frecuente en el EHH). Los signos neurológicos focales (hemiparesia y hemianopsia) y las convulsiones (focales o generalizadas) también pueden ser característicos del EHH.<sup>20</sup> Aunque la infección es un factor precipitante común para ambos, los pacientes pueden estar afebriles e incluso con hipotermia por la vasodilatación periférica; la hipotermia grave es un signo de mal pronóstico.<sup>21</sup> En pacientes con CAD son frecuentes (50%) la náusea, los vómitos y el dolor abdominal difuso, pero poco frecuentes en el EHH. Debe tenerse precaución con los pacientes que refieren dolor abdominal en el momento de la presentación, ya que los síntomas pueden ser consecuencia de la CAD o de una causa precipitante de la misma, en particular en pacientes jóvenes o en ausencia de acidosis metabólica grave.<sup>22</sup> Se necesita una evaluación adicional si el dolor no se elimina con la resolución de la deshidratación y la acidosis metabólica.

## Paraclínicos

La evaluación inicial incluye la determinación de glucosa sérica, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrolitos (con *anion gap* calculado), la osmolaridad, cetonas en suero y orina, examen general de orina, gasometría arterial, biometría hemática completa con diferencial, electrocardiograma, radiografía de tórax y cultivos de sangre, orina y expectoración.

La sobreposición de la CAD y el EHH ha sido reportada en más de un tercio de los pacientes, aunque la mayoría de aquellos con EHH que tienen al ingreso pH > 7.30 y bicarbonato > 18 mEq/L pueden cursar con una cetonemia leve.<sup>20</sup> La hiperglucemia grave y la deshidratación con alteración del estado de alerta en ausencia de acidosis importante caracterizan al EHH, que clínicamente se presenta con menos cetosis y mayor hiperglucemia que la CAD. Esto puede ser consecuencia de una concentración de insulina en plasma adecuada para evitar la lipólisis excesiva y la subsecuente cetogénesis, pero no la hiperglucemia.<sup>1</sup>

La característica principal para el diagnóstico de la CAD es la elevación de la concentración total de cetonas circulantes en sangre. La evaluación de la cetonemia se realiza normalmente por la reacción de nitroprusiato, que proporciona una estimación semicuantitativa de los niveles de acetoacetato y acetona. Aunque la

**Cuadro 3–1. Criterios diagnósticos para cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico**

	CAD			EHH
	Leve	Moderada	Severa	
Glucosa plasmática (mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7.25 a 7.30	7.00 a < 7.24	< 7.00	> 7.30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 a 18	10 a < 15	< 10	> 18
Cetonas urinarias*	Positivo	Positivo	Positivo	Trazas
Cetonas séricas*	Positivo	Positivo	Positivo	Trazas
Osmolaridad sérica efectiva**	Variable	Variable	Variable	> 320
<i>Anion gap</i>	> 10	> 12	> 12	Variable
Estado mental	Alerta	Alerta/somnoliento	Estupor/coma	Estupor/coma

CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico.

\* Método de reacción con nitroprusiato.

\*\* Osmolaridad sérica efectiva en mOsm/kg. Adaptado de: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335–1343.

prueba de nitroprusiato (tanto en orina como en suero) es muy sensible, se puede subestimar la gravedad de la cetoacidosis, porque esta prueba no reconoce la presencia de  $\beta$  hidroxibutirato, el principal producto metabólico en la cetoacidosis.<sup>1</sup> Si está disponible, la medición de  $\beta$  hidroxibutirato sérico puede ser útil para el diagnóstico.<sup>23</sup> La acumulación de los cetoácidos resulta en una acidosis metabólica *anion gap* elevado. Un *anion gap* > 10 a 12 mEq/L (normal entre 7 y 9 mEq/L) indica la presencia de acidosis metabólica *anion gap* elevado.<sup>1</sup> La CAD se clasifica en leve, moderada o severa de acuerdo con la gravedad de la acidosis metabólica y la alteración del estado de alerta (cuadro 3–1).

La hiperglucemia es un criterio diagnóstico clave para CAD; los valores de glucosa sérica al ingreso van de normales o casi normales a elevados, lo que se traduce en un amplio rango de niveles de glucosa en CAD que son independientes de la gravedad de la cetoacidosis.<sup>23</sup> Aproximadamente 10% presentan la llamada cetoacidosis diabética euglucémica con niveles de glucosa < 250 mg/dL.<sup>24</sup> Esto podría deberse a una combinación de factores, incluyendo la inyección de insulina exógena previa al ingreso, ayuno y la inhibición de la gluconeogénesis.<sup>25</sup>

Al ingreso cursan habitualmente con leucocitosis de 10 000 a 15 000 mm<sup>3</sup>, que no se debe a proceso infeccioso sino que se atribuye al estrés y tal vez esté correlacionada con los niveles elevados de cortisol y la norepinefrina.<sup>26</sup> Sin embargo, si la leucocitosis es mayor de 25 000 mm<sup>3</sup> puede ser de origen infeccioso y requerir una evaluación adicional.<sup>27</sup>

El sodio sérico de ingreso suele ser bajo debido al flujo osmótico de agua del espacio intracelular al extracelular por la hiperglucemia. El sodio sérico puede ser normal o elevado; incluso en presencia de hiperglucemia indica un grado más

Cuadro 3–2. Fórmulas de uso frecuente en CAD y EHH

Anion gap	$(\text{Na}^+) - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] \text{ (mEq/L)}$
Osmolaridad sérica efectiva	$2 [\text{Na medido}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{glucosa (mg/dL)}/18$
Osmolaridad sérica total	$2 [\text{Na medido}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{glucosa (mg/dL)}/18 + \text{BUN}/2.8$
Sodio corregido	$[(\text{Glucosa sérica} - 100)/100 \times 1.6] + \text{Na medido}^+$
Déficit de agua corporal total	$0.6 \times \text{peso} \times (1 \text{ a } 140 / \text{Na sérico})$

CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico; Na: sodio; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo.

profundo de pérdida de agua libre. Para evaluar la gravedad del déficit de sodio y agua, el sodio sérico medido puede ser corregido mediante la adición de 1.6 mg/dL por cada 100 mg/dL de glucosa por encima de 100 mg/dL.<sup>7</sup>

Estudios clínicos de correlación entre la osmolaridad sérica y la alteración del estado de alerta han establecido una relación lineal positiva entre ambas. La presencia de estupor o coma en un paciente diabético en ausencia de elevación de la osmolalidad efectiva ( $> 320 \text{ mOsm/kg}$ ) exige la consideración inmediata de otras causas de alteración del estado de alerta.

En el cálculo de la osmolaridad efectiva la concentración de urea no se toma en cuenta debido a que es libremente permeable y su acumulación no produce grandes cambios en el volumen intracelular o el gradiente osmótico a través de la membrana celular (cuadro 3–2).<sup>7</sup>

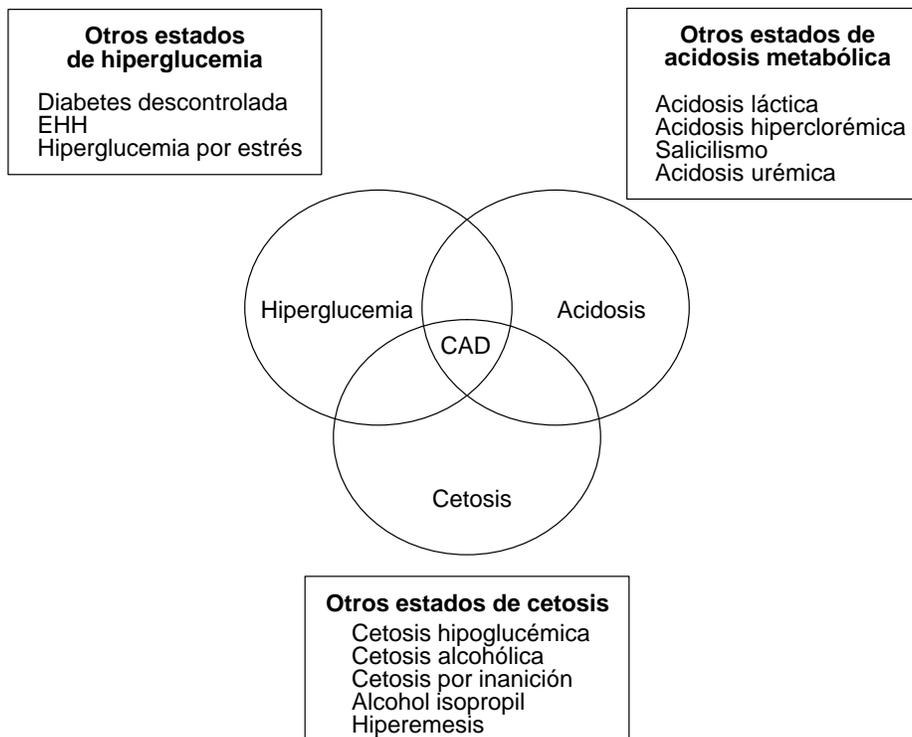
El potasio sérico puede estar elevado debido al intercambio hacia el espacio extracelular causado por la deficiencia de insulina, hipertonicidad y acidemia.<sup>28</sup> Los pacientes con potasio sérico normal bajo o bajo tienen deficiencia grave de potasio corporal total que requiere un cuidadoso monitoreo cardíaco y una reposición de potasio más vigorosa.

La seudonormoglucemia y la pseudohiponatremia pueden ocurrir en la CAD en presencia de quilomicronemia grave.<sup>29,30</sup>

El fosfato sérico de ingreso, al igual que el potasio, por lo general se encuentra elevado y no refleja un déficit real; se debe a los cambios de fosfato intracelular al espacio extracelular.

La deficiencia de insulina, la hipertonicidad y el aumento del catabolismo contribuyen al movimiento de fosfato fuera de las células.<sup>31</sup>

La hiperamilasemia ha sido reportada en 21 a 79% de los pacientes con CAD, pero existe poca correlación entre la presencia, el grado o el tipo de isoenzima de hiperamilasemia con la presencia de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal) o con los estudios de imágenes pancreáticos. La determinación de la lipasa sérica puede ser beneficiosa en el diagnóstico diferencial de la pancreatitis, aunque la lipasa también podría estar elevada en la cetoacidosis diabética en ausencia de pancreatitis.<sup>32</sup>



**Figura 3–2.** Otros estados de hiperglucemia, acidosis y cetosis. EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico; CAD: cetoacidosis diabética.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No todos los pacientes con cetoacidosis tienen CAD (figura 3–2). La cetosis por inanición y la cetoacidosis alcohólica se distinguen por la historia clínica y las concentraciones de glucosa sérica, que van desde los ligeramente elevados (rara vez > 200 mg/dL) hasta la hipoglucemia.<sup>33</sup> Aunque la cetoacidosis alcohólica puede dar lugar a acidosis grave, la concentración sérica de bicarbonato en cetosis por inanición es por lo general > 18 mEq/L. La CAD también debe distinguirse de otras causas de acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, incluyendo la acidosis láctica, la ingesta de medicamentos (salicilatos, metanol, etilenglicol y paraldehído) y la insuficiencia renal crónica agudizada.<sup>7</sup> Como la acidosis láctica es más frecuente en pacientes diabéticos y puede alcanzar niveles elevados en pacientes con depleción importante de volumen, el lactato sérico debe medirse al ingreso.

Cuadro 3–3. Diagnóstico diferencial de cetoacidosis diabética

Enfermedad	Características	Notas
Cetosis por inanición	Los pacientes pueden cursar con una enfermedad intercurrente, por lo general con una clara historia de ayuno y posiblemente náusea o vómitos	Glucosa sérica normal, baja o a veces elevada. La cetosis por inanición no conduce a la acidosis; por lo general los niveles de bicarbonato > 18 mmol/L
Cetoacidosis alcohólica	Historia de consumo excesivo de alcohol en pacientes con abuso de alcohol a largo plazo	La glucosa sérica es la clave: si es normal o baja con acidosis metabólica y cetonemia, es probable que se trate de cetoacidosis alcohólica. Cursa con brecha osmolar aumentada (diferencia entre osmolaridad medida y calculada)
Acidosis láctica	El lactato sérico suele ser ~5 mmol/L	Puede presentarse con CAD. Si se sospecha de acidosis láctica o cuenta con antecedentes de uso de metformina se debe medir el lactato
Intoxicación por salicilatos	Cursa con acidosis metabólica de <i>anion gap</i> elevado, pero a menudo con alcalosis respiratoria primaria	El nivel de glucosa no suele ser elevado y puede ser bajo. Medir niveles de salicilato
Intoxicación por metanol	Las cetonas sin elevación importante; los síntomas incluyen visión borrosa y dolor abdominal	Niveles de glucosa normales o elevados. Medir niveles de metanol
Insuficiencia renal crónica	Acidosis leve con ligero aumento de la brecha aniónica, pero sin cetonas elevadas	Historia de elevación de creatinina sérica
Seudocetosis	Ingestión de paraldehído o alcohol isopropílico	pH y <i>anion gap</i> normales
Rabdomiólisis	La CC elevada. Presenta causas de rabdomiólisis como uso de estatinas, trauma o IAM	pH bajo, glucosa normal, cuerpos cetónicos normales, <i>anion gap</i> elevado y mioglobulinuria

CAD: cetoacidosis diabética; CC: creatinina cinasa; IAM: infarto agudo del miocardio.

Se debe investigar el antecedente de abuso previo de drogas; puede ser útil la medición de salicilato y metanol séricos. Se debe sospechar en intoxicación por etilenglicol (anticongelante) ante la presencia de oxalato de calcio y cristales de hipurato en la orina. La ingestión de paraldehído se indica por su característico olor intenso en la respiración. Como estos tóxicos tienen compuestos orgánicos de bajo peso molecular, pueden producir además un *gap* osmolar elevado (cuadro 3–3).<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento de la CAD y el EHH requiere la corrección de la deshidratación, la hiperglucemia y el desequilibrio electrolítico, la identificación de co-

morbilidades y eventos precipitantes, y sobre todo el monitoreo frecuente del paciente (figura 3–3).

## **Líquidos intravenosos**

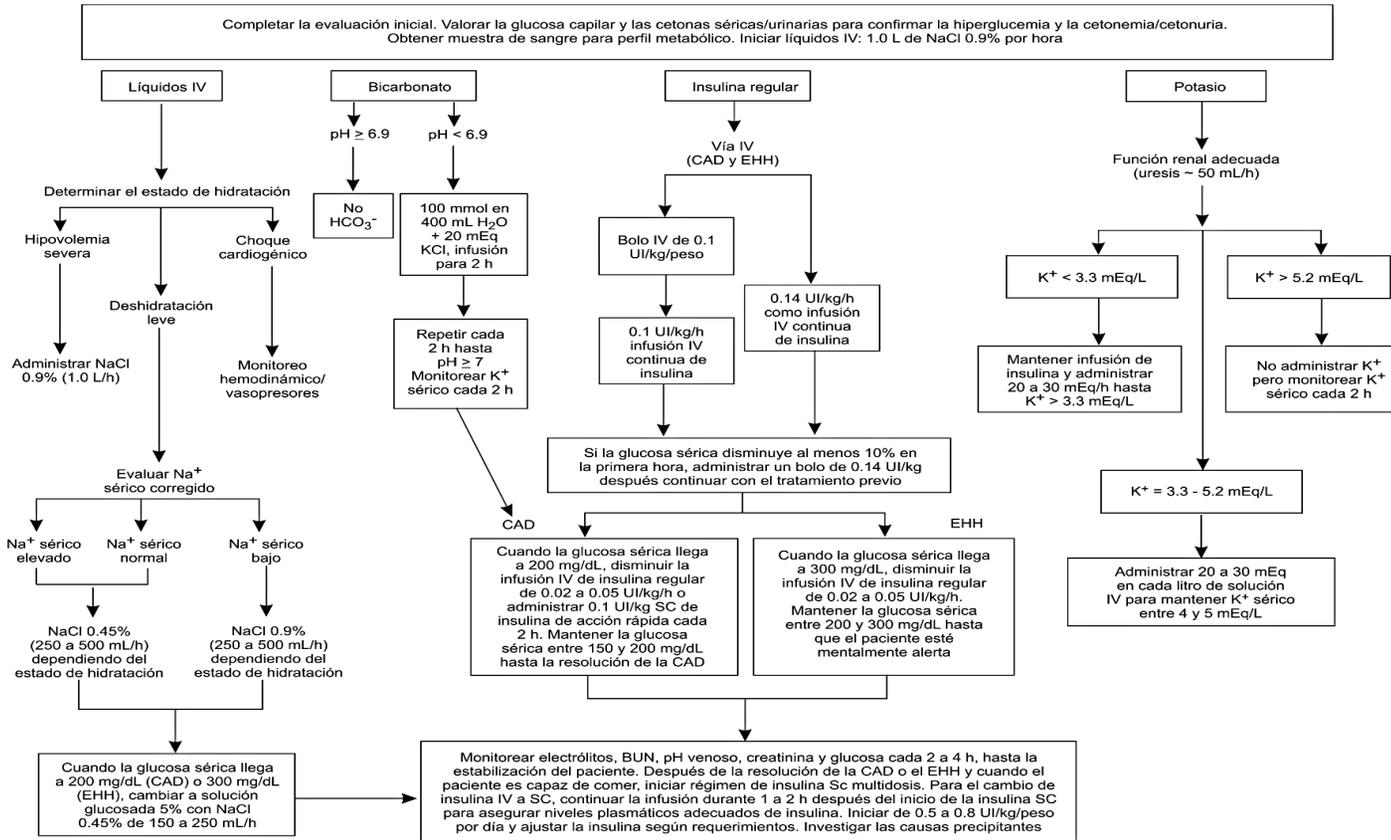
El tratamiento inicial con soluciones intravenosas está dirigido a la expansión del volumen intravascular, intersticial e intracelular (todos los cuales están reducidos en las crisis hiperglucémicas) y la restauración de la perfusión renal.

En ausencia de compromiso cardíaco se administra solución salina isotónica (NaCl a 0.9%) en infusión a una velocidad de 15 a 20 mL/h o de 1 a 1.5 L durante la primera hora. La elección subsecuente de líquidos para la reposición hídrica depende del estado de hidratación, el estado hemodinámico, los niveles de electrolitos séricos y el gasto urinario. Si el sodio corregido es normal o elevado se administra solución salina a 0.45% infundida de 250 a 500 mL/h, y si el sodio corregido es bajo se administra solución salina a 0.9% a una infusión similar. El éxito de la reposición hídrica es valorado por el monitoreo hemodinámico (mejoría de la presión arterial), el balance hídrico, los resultados de laboratorio y la evolución clínica. El reemplazo de líquidos debe corregir el déficit estimado en las primeras 24 h. En los pacientes con compromiso renal o cardíaco es necesario realizar un control estricto de la osmolaridad sérica y la evaluación frecuente de la función cardíaca, renal y neurológica para evitar una sobrecarga iatrogénica de líquidos.<sup>34</sup> La rehidratación agresiva con la corrección posterior del estado hiperosmolar ha demostrado una mejor respuesta a la terapia con insulina en dosis bajas.<sup>35</sup> Durante el tratamiento de la CAD la hiperglucemia se corrige más rápidamente que la cetoacidosis.

La duración promedio del tratamiento hasta lograr glucosa < 250 mg/dL y corrección de la cetoacidosis (pH > 7.30, bicarbonato > 18 mmol/L) es de 6 y 12 h, respectivamente.<sup>36</sup> Una vez que la glucosa alcanza los 200 mg/dL se añade a las soluciones de base la solución glucosada a 5% para permitir la administración continua de insulina hasta controlar la cetonemia y al mismo tiempo evitar la hipoglucemia.

## **Terapia con insulina**

El pilar en el tratamiento de la CAD es la administración de insulina regular por infusión intravenosa continua o por vía subcutánea o intramuscular en inyecciones frecuentes.<sup>1</sup> El tratamiento con insulina es efectivo independientemente de la vía de administración, pero la vía preferida es la intravenosa, por su vida media corta y la fácil titulación.<sup>37,38</sup> Se puede empezar con una dosis inicial en bolo de



**Figura 3-3.** Protocolo de manejo para CAD y EHH. CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico. Adaptado de: *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes* *Diabetes Care* 2009;32:1335-1343.

0.1 UI/kg seguida de la infusión a 0.1 UI/kg/h, o iniciar la infusión a 0.14 UI/kg/peso sin bolo inicial.<sup>39</sup> La infusión de insulina disminuye la concentración de glucosa sérica en una proporción de 50 a 75 mg/dL/h; si la glucosa no disminuye de 50 a 75 mg a partir del valor inicial después de la primera hora, la infusión de insulina se deberá aumentar cada hora hasta lograr una disminución constante de glucosa. Cuando la glucosa sérica alcanza 200 mg/dL en la CAD o 300 mg/dL en el EHH se disminuye la velocidad de infusión de insulina entre 0.02 y 0.05 UI/kg/h y se agrega solución glucosada a las soluciones de base; a partir de esto se debe ajustar la infusión de insulina o la concentración de glucosa de las soluciones para mantener los valores de glucosa entre 150 y 200 mg/dL en la CAD o entre 250 y 300 mg/dL en el EHH hasta la resolución de los mismos. El uso de los análogos de la insulina subcutánea de acción rápida (lispro y aspart) ha demostrado ser una alternativa eficaz en el tratamiento de la CAD. Sin embargo, en el manejo de pacientes con CAD grave, hipotensión, anasarca o enfermedad concomitante grave en una unidad de cuidados intensivos, se recomienda el tratamiento con insulina intravenosa regular.

## **Electrólitos**

A pesar de la pérdida de potasio corporal total, la hipercalemia de leve a moderada es común en pacientes con crisis hiperglucémicas. El potasio sérico disminuye con el tratamiento con insulina, la corrección de la acidosis y la expansión de volumen. Para evitar la hipocalemia, la reposición de potasio se inicia después de que los niveles séricos se encuentran por debajo del valor normal alto (5.0 a 5.2 mEq/L). El objetivo del tratamiento es mantener los niveles séricos de potasio dentro del rango normal (entre 4 y 5 mEq/L). En general, de 20 a 30 mEq de potasio por cada litro de solución es suficiente para mantener una concentración sérica dentro del rango normal. La CAD con hipocalemia significativa es poco frecuente; en estos casos la reposición de potasio debe comenzar al mismo tiempo que el manejo hídrico, y el tratamiento con insulina deberá retrasarse hasta que la concentración de potasio alcance  $> 3.3$  mEq/L, para evitar arritmias fatales y debilidad de los músculos respiratorios.

El uso de bicarbonato en la CAD es controversial; muchos expertos consideran que, durante el tratamiento, con la disminución de los cuerpos cetónicos habrá una concentración adecuada de bicarbonato, excepto en pacientes con acidosis grave. La acidosis metabólica severa puede producir alteraciones en la contractilidad miocárdica, vasodilatación cerebral, coma y complicaciones gastrointestinales. Hay estudios que concluyen que la terapia con bicarbonato en CAD no ofrece ninguna ventaja en la mejoría de las funciones cardiacas o neurológicas o en la recuperación de la hiperglucemia y la cetoacidosis.<sup>40</sup> Por otra parte, se han

reportado varios efectos nocivos del tratamiento con bicarbonato, como aumento del riesgo de hipocalcemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, edema cerebral y el desarrollo de acidosis paradójica del sistema nervioso central.<sup>41</sup> Se sugiere el uso de bicarbonato en CAD con valores de pH < 6.9.<sup>42</sup> Debido a que la acidosis grave (pH < 6.9) puede llevar a numerosos efectos adversos vasculares, se recomienda la administración de 100 mmol de bicarbonato de sodio (dos frascos) en 400 mL de agua estéril (solución isotónica) con 20 mEq de KCl a una velocidad de 200 mL/h durante dos horas hasta que el pH venoso sea > 7.0. Si el pH no alcanza este valor, se recomienda repetir la infusión cada dos horas hasta lograrlo.<sup>1</sup>

A pesar del déficit de fosfato total en la CAD, el fósforo sérico de ingreso suele ser normal o elevado. La concentración de fosfato disminuye con el tratamiento con insulina. Los estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso de la sustitución de fósforo en la evolución clínica de la CAD; al contrario, una reposición excesiva puede provocar hipocalcemia grave. Pero para evitar la probable debilidad de los músculos cardiacos y esqueléticos y la depresión respiratoria secundarias a hipofosfatemia, se indica la sustitución de fósforo en pacientes con disfunción cardiaca, anemia o depresión respiratoria y en aquellos con concentración de fósforo sérico < 1.0 mg/dL. En estos casos se puede agregar de 20 a 30 mEq/L de K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a las soluciones de base. La dosis máxima para la sustitución de fosfato considerada como segura para el tratamiento de la hipofosfatemia severa es de 4.5 mmol/h (1.5 mL/h de K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).<sup>43</sup> No existen estudios clínicos que evalúen el uso de fósforo en el tratamiento del EHH.

## TRANSICIÓN A LA INSULINA SUBCUTÁNEA

Los pacientes con CAD y EHH deben ser tratados con insulina intravenosa continua hasta la resolución de la hiperglucemia.

Los criterios de resolución de la CAD son glucemia < 200 mg/dL y dos de los siguientes criterios: bicarbonato sérico  $\geq$  15 mEq/L, pH venoso > 7.3 o *anion gap* calculado  $\leq$  12 mEq/L. La resolución del EHH se asocia con normalización de la osmolaridad y recuperación del estado de alerta. Cuando esto ocurre se puede iniciar la insulina por vía subcutánea. Para evitar la recurrencia de la hiperglucemia o la cetoacidosis durante el periodo de transición a insulina subcutánea es importante administrarla de una a dos horas antes de la suspensión de la insulina por vía intravenosa. Si el paciente debe permanecer en ayuno, es preferible continuar con la infusión de insulina por vía intravenosa y la reposición de líquidos.

En pacientes con diabetes conocida se puede administrar la insulina subcutánea (SC) en la dosis que recibían antes de la aparición de la CAD, si el control

glucémico fue adecuado. En pacientes no tratados previamente con insulina se sugiere insulina SC multidosis en una dosis de 0.5 a 0.8 UI/kg/día. La insulina humana (NPH y regular) se administra por lo general en dos o tres dosis diarias. Hoy en día hay esquemas de bolo basal, con el basal (glargina y detemir) y los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart o glulisina) propuestos como un esquema más fisiológico en pacientes con diabetes tipo 1. La transición también se puede realizar a insulina glargina o glulisina SC.

## Complicaciones

La hipoglucemia y la hipocalemia son dos complicaciones frecuentes en el tratamiento agresivo de la cetoacidosis diabética con insulina y bicarbonato, respectivamente. Estas complicaciones se han producido con menos frecuencia con el uso de la terapia de insulina en dosis bajas. Es imprescindible el monitoreo frecuente de glucosa sérica (cada 1 a 2 h) para reconocer la hipoglucemia, ya que muchos pacientes con CAD que la desarrollan durante el tratamiento no experimentan manifestaciones adrenérgicas (sudoración, nerviosismo, fatiga, hambre y taquicardia).

La acidosis hiperclorémica de *anion gap* normal, que se observa durante la fase de recuperación de la CAD, es autolimitada y con pocas consecuencias clínicas. Esto puede ser causado por la pérdida de cetoaniones, que se metaboliza a bicarbonato durante la evolución de la CAD, además de la infusión en exceso de cloruro en las soluciones durante el tratamiento.

El edema cerebral ocurre en 0.3 a 1.0% de los episodios de CAD en niños y es extremadamente raro en pacientes adultos. Se asocia con una mortalidad de 20 a 40% y representa de 57 a 87% de todas las muertes por CAD en niños.<sup>44</sup> Los síntomas y signos de edema cerebral son variables y consisten en la aparición de cefalea, el deterioro gradual del estado de alerta, convulsiones, incontinencia de esfínteres, cambios pupilares, papiledema, bradicardia, elevación de la presión arterial y paro respiratorio. La prevención incluye evitar la hidratación excesiva y la rápida reducción de la osmolaridad sérica, una disminución gradual de la glucosa sérica y el mantenimiento de la glucemia entre 250 y 300 mg/dL hasta que la osmolaridad del suero del paciente se normalice y el estado de alerta mejore. Se sugiere infusión de manitol y ventilación mecánica para el tratamiento del edema cerebral.<sup>45</sup>

## CONCLUSIONES

El descontrol metabólico es un hallazgo frecuente en los pacientes con proceso agudo y que en ocasiones requieren ser sometidos a un procedimiento quirúrgico,

por lo cual es importante hacer un abordaje diagnóstico preciso e implementar un manejo oportuno y adecuado para disminuir la morbilidad y la mortalidad en el perioperatorio.

## REFERENCIAS

1. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA et al.:** Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131–153.
2. **Kim S:** Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes: implications of inadequate primary health care in the United States. *Diabetes Care* 2007;30:1281–1282.
3. **Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA:** Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150–2259.
4. **Malone ML, Gennis V, Goodwin JS:** Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1100–1104.
5. **Lorber D:** Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 1995;79:39–52.
6. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA:** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2739–2748.
7. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN:** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335–1343.
8. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA et al.:** Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94–S102.
9. **Miles JM, Haymond MW, Nissen S, Gerich JE:** Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 1983;71:1554–1561.
10. **Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE:** Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004;53:2079–2086.
11. **Buyukasik Y, Ileri NS, Haznedaroglu IC, Karaahmetoglu S, Muftuoglu O et al.:** Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1998; 21:868–870.
12. **Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM:** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:683–705.
13. **DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E:** Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994;2:209–238.
14. **Wachtel TJ, Silliman RA, Laberton P:** Predisposing factor for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987;147:499–501.
15. **Luna B, Feinglos MN:** Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 2001;286:1945–1948.
16. **Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN:** Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529–539.
17. **Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE:** Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;144:350–357.
18. **Mauvais Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP et al.:** Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;53:645–653.
19. **Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M:** Syndromes of ketosis prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:292–302.

20. **Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA:** The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994;2:115–126.
21. **Matz R:** Hypothermia in diabetic acidosis. *Hormones* 1972;3:36–41.
22. **Umpierrez G, Freire AX:** Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002;17:63–67.
23. **Sheikh–Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA et al.:** Can serum  $\beta$ -hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:643–647.
24. **Miles JM, Gerich JE:** Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:303–319.
25. **Burge MR, Hardy KJ, Schade DS:** Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1192–1198.
26. **Razavi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA et al.:** Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metab Clin Exp* 2009;58:443–448.
27. **Slovits CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP:** Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987;5:1–5.
28. **Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G:** Plasma acid–base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603–1610.
29. **Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE:** Pseudonormoglycemia in diabetic ketoacidosis with elevated triglycerides. *Am J Emerg Med* 1991;9:61–63.
30. **Kaminska ES, Pourmotabbed G:** Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidemia. *Am J Emerg Med* 1993;11:77–80.
31. **Fisher JN, Kitabchi AE:** A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177–180.
32. **Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS:** Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3123–3128.
33. **Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM et al.:** Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic– and alcohol–induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000;15:52–59.
34. **Hillman K:** Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4–8.
35. **Bratusch Marrain PR, Komajati M, Waldhausal W:** The effect of hyperosmolarity on glucose metabolism. *Pract Cardiol* 1985;11:153–163.
36. **Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T et al.:** Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164–1169.
37. **Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE:** Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238–241.
38. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB:** Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541–1552.
39. **Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J:** Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:2081–2085.
40. **Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B et al.:** Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690–2693.

41. **Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J**, the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264–269.
42. **Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Qureshi N**: The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2002;25:2113–2114.
43. **Miller DW, Slovis CM**: Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000;18:457–461.
44. **Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D et al.**: Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis–related cerebral edema. *J Pediatr* 2002;141:793–797.
45. **Roberts MD, Slover RH, Chase HP**: Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001;2:109–114.



---

## Crisis hipertensivas: emergencia y urgencia hipertensivas

---

Joana Balderas Juárez

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) afecta a cerca de 1 000 millones de personas a nivel mundial y se considera un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, renal y cerebrovascular.<sup>1,2</sup>

Los criterios que definen la HAS son la presencia de una presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg o de una presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg en dos o más determinaciones en un paciente previamente sano.

Las dos principales categorías de hipertensión son la de tipo primario y la de tipo secundario.

- La hipertensión primaria o esencial es la forma más común de presentación, de causa idiopática y ocurre en pacientes con factores de riesgo como raza negra, historia familiar, dislipidemia, consumo de alcohol y obesidad.<sup>3</sup>
- La hipertensión arterial secundaria se presenta en 5 a 10% de pacientes con hipertensión, habitualmente de etiología corregible, como enfermedad renal, enfermedad renovascular o alteraciones endocrinas (cuadro 4-1).<sup>4</sup>

Aproximadamente de 1 a 2% de los pacientes portadores de HAS desarrollarán una crisis hipertensiva, la cual se define como una presión sistólica > 180 mmHg o una presión diastólica > 120 mmHg con o sin daño a órgano blanco, clasificada en urgencia o emergencia hipertensiva.

**Cuadro 4–1. Causas de hipertensión secundaria**

Entidad	Causa
Enfermedad parenquimatosa renal	Pielonefritis crónica Glomerulonefritis primaria Nefritis tubulointersticial
Alteraciones sistémicas con afección renal	Lupus eritematoso sistémico Esclerosis sistémica Vasculitis
Enfermedad renovascular	Enfermedad aterosclerótica Displasia fibromuscular Poliarteritis nodosa
Enfermedad endocrinológica	Feocromocitoma Síndrome de Cohn (hiperaldosteronismo primario) Síndrome de Cushing
Consumo de medicamentos	Cocaína Anfetaminas Ciclosporina Suspensión abrupta de clonidina Fenciclidina
Coartación de la aorta Preeclampsia/eclampsia	

## DEFINICIÓN

El Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica (*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) clasifica la HAS en cuatro estadios:

1. Normal.
2. Prehipertensión.
3. Hipertensión estadio 1.
4. Hipertensión estadio 2 (cuadro 4–2).<sup>5</sup>

## Hipertensión grave

Se define como la presión arterial  $\geq 180/110$  mmHg en ausencia de síntomas o ante la presencia de cefalea de leve a moderada, sin evidencia de daño a órgano blanco.<sup>6</sup>

**Cuadro 4–2. Clasificación de la hipertensión arterial sistémica**

<b>Término</b>	<b>Definición</b>
Prehipertensión	Presión arterial sistólica 120 a 139 mmHg y diastólica 80 a 89 mmHg
Hipertensión estadio 1	Presión arterial sistólica 140 a 159 mmHg y diastólica 90 a 99 mmHg
Hipertensión estadio 2	Presión arterial sistólica > 160 mmHg y diastólica > 100 mmHg
Crisis hipertensiva	Presión arterial sistólica > 180 mmHg y diastólica > 120 mmHg
Urgencia hipertensiva	Elevación aguda de la presión sin daño a órgano blanco; presión diastólica > 120 mmHg
Emergencia hipertensiva	Elevación aguda de la presión con daño a órgano blanco; presión diastólica > 120 mmHg

### Urgencia hipertensiva

Se define como la elevación de la presión arterial sistémica sin daño a órgano blanco. Es más frecuente en pacientes con estadio 2 de hipertensión asociado con cefalea, disnea, epistaxis o ansiedad. La mayoría de estos pacientes no tienen apego al tratamiento o el tratamiento es inadecuado.<sup>6</sup>

### Emergencia hipertensiva

Se presenta en 25 a 30% de los pacientes con crisis hipertensiva. Se caracteriza por una elevación grave de la presión arterial (> 180/120 mmHg) asociada con daño a órgano blanco (cuadro 4–3).

El daño a órgano blanco es más frecuente con cifras diastólicas > 130 mmHg condicionando el desarrollo de infarto agudo del miocardio, encefalopatía hiper-

**Cuadro 4–3. Causas de emergencia hipertensiva**

Síndrome coronario agudo
Insuficiencia ventricular izquierda aguda con edema pulmonar
Infarto agudo del miocardio/angina inestable
Insuficiencia renal aguda
Aneurisma disecante de la aorta
Eclampsia
Síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia)
Encefalopatía hipertensiva
Hemorragia intracraneal
Anemia hemolítica microangiopática
Edema pulmonar con insuficiencia respiratoria
Preeclampsia severa

tensiva, hemorragia intracraneal, aneurisma disecante de la aorta, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar debido a disfunción ventricular izquierda.<sup>6,7</sup>

En pacientes embarazadas se consideran una emergencia hipertensiva las cifras de presión sistólica > 160 mmHg o diastólica > 109 mmHg y requieren manejo inmediato.<sup>8</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La HAS afecta aproximadamente a 50 millones de personas en EUA; la mayoría son portadoras de hipertensión esencial y de éstas sólo de 14 a 29% tienen un control adecuado.<sup>9-11</sup> La prevalencia e incidencia es mayor en el género masculino. La incidencia en afroamericanos es del doble en comparación con la raza blanca.<sup>9,10,12,13</sup> La prevalencia e incidencia en mexicanoamericanos es similar o hasta menor que la observada en la raza blanca no hispana.<sup>9,13</sup>

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), la prevalencia de hipertensión fue de 30.7% (15 millones de adultos), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (32.6 vs. 29%) y el grupo de edad más afectado fue el de 70 a 79 años (53.6%). Se observó que el porcentaje de hipertensos presentó un relación proporcional conforme a la edad; en menores de 50 años la prevalencia fue mayor en hombres, llegando a 40.7% en el grupo de 40 a 49 años, y a partir de esta edad el porcentaje fue mayor en las mujeres, en quienes se observó una prevalencia de 54.6% (población de 50 a 59 años) y de 60.3% en mayores de 80 años de edad. La hipertensión arterial se presentó en una proporción menor en la población con mayor escolaridad (22 y 25%) y con mayor frecuencia en la población con menor escolaridad (35.3% en educación básica, 44% sin escolaridad).<sup>14</sup>

Las crisis hipertensivas se presentan en cerca de 1% de los pacientes hipertensos y son más frecuentes en personas con enfermedad renal preexistente o estenosis de la arterial renal. La sobrevida a cinco años en pacientes que presentan una crisis hipertensiva es de 74%.<sup>15</sup> Los factores de riesgo para desarrollar HAS grave son el incumplimiento en el tratamiento, hombres de raza negra, nivel socioeconómico bajo y edad avanzada. Con base en estudios clínicos realizados a pacientes con hipertensión arterial, 7% de éstos no adoptan cambios en el estilo de vida y 15% no se apegan al tratamiento antihipertensivo, sobre todo cuando se trata de pacientes mexicanoamericanos.<sup>16,17</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Las crisis hipertensivas ocurren como una complicación de la hipertensión esencial o secundaria preexistente.

**Cuadro 4–4. Causas más comunes de crisis hipertensivas**


---

Incumplimiento en el tratamiento
Suspensión del tratamiento antihipertensivo (p. ej., clonidina)
Enfermedad renal parenquimatosa
Enfermedad renovascular
Drogas (p. ej., cocaína)
Enfermedades de la colágena (lupus)
Enfermedad de Cushing
Feocromocitomas
Preeclampsia y eclampsia
Periodo posquirúrgico

---

Las causas secundarias de HAS son enfermedad renal parenquimatosa, enfermedad renovascular, infarto renal, embarazo (preeclampsia), trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, feocromocitoma) o del sistema nervioso central. Las enfermedades sistémicas con afección renal, tales como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica microangiopática e hiperactividad autonómica, como daño medular o enfermedad cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), pueden precipitar una crisis hipertensiva.<sup>18</sup>

Los factores de riesgo que han sido asociados con el desarrollo de crisis hipertensiva son incumplimiento en el tratamiento, manejo y control inadecuados, falta de atención médica, bajo nivel socioeconómico, hombres de raza negra, tabaquismo, diabetes y el uso de medicamentos como anticonceptivos orales, cocaína, fenciclidina, inhibidores de la enzima monoaminoxidasa, linezolid, antiinflamatorios no esteroideos o anfetaminas (cuadro 4–4).<sup>3,18</sup>

Los eventos quirúrgicos en pacientes con hipertensión preexistente pueden asociarse con crisis hipertensiva posquirúrgica. Las cirugías asociadas con más frecuencia a hipertensión son la cirugía cardíaca, la cirugía vascular, la cirugía de trauma de cabeza y la de cuello.

La hipertensión posquirúrgica se presenta en 4 a 35% de los casos. Se define como una presión sistólica > 190 mmHg y diastólica > 100 mmHg. El mecanismo propuesto se debe a una elevación en la concentración de catecolaminas y por consiguiente a un incremento en las resistencias vasculares.<sup>19</sup>

**FISIOPATOLOGÍA**

Puede desarrollarse *de novo* una crisis hipertensiva o complicarse la hipertensión arterial esencial o secundaria preexistente. En la fisiopatología de estas crisis tienen un papel importante la disfunción endotelial, la producción de citocinas proinflamatorias y la sobreactivación del sistema renina–angiotensina–aldosterona.

Durante la elevación aguda de la presión arterial el endotelio tiene un papel muy importante al liberar óxido nítrico para compensar la vasorreactividad. Las arterias y arteriolas tienen la capacidad de detectar incrementos en las presiones, respondiendo con vasoconstricción refleja y posteriormente con hipertrofia de sus paredes para limitar la presión que llega a las células.<sup>4</sup>

La contracción prolongada del músculo liso conduce a disfunción endotelial, pérdida de la producción de óxido nítrico y elevación irreversible de las resistencias arteriales periféricas.

Existe un incremento en la expresión de marcadores de inflamación, como citocinas, moléculas de adhesión endotelial y endotelina-1, que incrementan la permeabilidad endotelial, inhiben la fibrinólisis y como resultado activan la coagulación. Este último fenómeno más la agregación y adhesión plaquetarias condicionan el depósito de material fibrinoide, incrementan la inflamación y la vasoconstricción de las arterias empeorando la disfunción endotelial.

Finalmente existe una amplificación de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que contribuye al daño vascular e isquemia tisular.

## **Sistema nervioso central**

El tejido cerebral mantiene la perfusión cerebral a pesar de los cambios en la presión arterial. Este mecanismo de autorregulación depende de la capacidad de la vasculatura para mantener el flujo constante. En pacientes normotensos el flujo cerebral se mantiene con presiones arteriales medias de 60 a 120 mmHg. Sin embargo, cuando la presión arterial se incrementa hay una disrupción del endotelio e interrupción del flujo a nivel de la barrera hematoencefálica. El depósito del material fibrinoide en la vasculatura causa una reducción del lumen. La vasculatura cerebral trata de compensar dicha oclusión mediante una vasodilatación alrededor de ella, lo cual condiciona edema cerebral y microhemorragias. Estos cambios en la vasculatura y la perfusión cerebral afectan primordialmente la materia blanca de predominio en el área parietooccipital.<sup>20</sup>

En pacientes normotensos puede desarrollarse disfunción endotelial con presiones arteriales medias menores, mientras que los pacientes hipertensos crónicos pueden tolerar presiones arteriales medias elevadas antes de desarrollar dicha disfunción, ya que tienen mayor capacidad de autorregulación y, por lo tanto, su flujo cerebral y su consumo de oxígeno son similares en comparación con los normotensos.

En pacientes hipertensos se debe alcanzar un umbral mucho mayor para que haya disrupción del sistema de autorregulación; sin embargo, debido al incremento en la resistencia cerebrovascular son más propensos a isquemia cerebral cuando el flujo disminuye.

## **Isquemia miocárdica**

La hipertensión afecta la estructura y función de la vasculatura coronaria y del ventrículo izquierdo. La activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona condiciona vasoconstricción sistémica e incremento en la demanda miocárdica de oxígeno. La elevación en la tensión de la pared conduce a hipertrofia del ventrículo izquierdo y a depósito de proteínas y colágeno en la matriz extracelular en la pared del mismo, lo cual aumenta la masa ventricular y, por lo tanto, la demanda de oxígeno. El segundo efecto de la hipertrofia es compresión de las coronarias y disminución del flujo sanguíneo intraluminal. La aterosclerosis concomitante disminuye aún más el flujo de reserva condicionando isquemia coronaria.

## **Insuficiencia ventricular izquierda**

A pesar del incremento en la tensión de la pared del ventrículo izquierdo, esta hipertrofia no puede compensar dicha elevación súbita de las resistencias vasculares, favoreciendo falla ventricular izquierda y retorno del flujo hacia la vasculatura pulmonar. La hipertrofia del ventrículo izquierdo condiciona isquemia local, disfunción diastólica y finalmente edema pulmonar.

## **Disección aórtica**

La dilatación de la aorta causada por la aterosclerosis y por la elevada presión arterial desgarran la íntima del vaso permitiendo la entrada de sangre a la pared de la aorta. La sangre impulsada separa la pared arterial en dos capas. Clínicamente los pacientes refieren dolor retroesternal o torácico con irradiación hacia la espalda. Si la disección se extiende proximal, se manifiesta como insuficiencia aórtica o derrame pericárdico. La disección puede provocar compresión u oclusión de una de las ramas de la aorta y finalmente isquemia a los órganos irrigados por dichas ramas.

## **Insuficiencia renal aguda**

La insuficiencia renal aguda puede ser causa o resultado de hipertensión rápidamente progresiva. Las causas más frecuentes de hipertensión son las enfermedades renales parenquimatosas, la glomerulonefritis aguda, la estenosis de la arteria renal o el uso de ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

La autorregulación renal permite conservar un flujo y filtrado glomerular constante para mantener una presión arterial media (PAM) entre 80 y 160 mmHg.

En condiciones normales el mecanismo de autorregulación de vasodilatación es máximo con una PAM de 80 mmHg. En la hipertensión crónica las pequeñas arterias del riñón, incluyendo la arteriola aferente, bajo cambios patológicos que alteran esta autorregulación muestran signos de disfunción endotelial y alteración en el mecanismo de vasodilatación. Los cambios estructurales iniciales son mecanismos protectores; sin embargo, con el tiempo este estrechamiento de los vasos preglomerulares provoca daño isquémico, atrofia tubular y fibrosis.

La vasculatura aferente llega a comportarse como un conducto pasivo que no puede prevenir que el riñón llegue a ser afectado por fluctuaciones en la presión y el flujo, y el resultado es isquemia renal aguda en el contexto de una crisis hipertensiva.

## Valoración inicial

En la evaluación inicial del paciente con crisis hipertensiva lo más importante es determinar si se trata de una urgencia o de una emergencia hipertensiva, ya que de esto dependerá el pronóstico y tratamiento por implementarse (cuadro 4-5).<sup>6</sup>

**Cuadro 4-5. Características principales de los diferentes tipos de crisis hipertensiva**

	<b>Hipertensión grave</b>	<b>Urgencia hipertensiva</b>	<b>Emergencia hipertensiva</b>
Presión arterial	> 180/110 mmHg	> 180/110 mmHg	> 220/140 mmHg
Síntomas	Asintomáticos, cefalea	Cefalea severa, disnea, edema	Dolor torácico, disnea severa, alteración de la alerta, déficit neurológico focal
Hallazgos clínicos	Sin daño a órgano blanco	Sin daño a órgano blanco	Daño a órgano blanco (infarto agudo del miocardio, evento vascular cerebral, encefalopatía, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca)
Objetivo del tratamiento	Disminución de presión en días	Disminución de la presión en 24 a 72 h	Disminución inmediata de la presión, disminuir 15 a 25% en las primeras 2 h
Escenario del tratamiento	Vigilancia externa	Vigilancia externa	Ingresar para observación, unidad de terapia intensiva
Medicamentos	Vía oral, acción larga	Vía oral, inicio rápido de acción, ocasional IV	Medicamentos intravenosos
Seguimiento	Primeros 3 a 7 días	Primeras 24 a 72 h	Posterior al manejo intrahospitalario

En la evaluación integral de los pacientes se requieren estudios paraclínicos complementarios, como biometría hemática, frotis de sangre periférica (excluir anemia microangiopática), electrolitos, urea, creatinina, examen general de orina, enzimas cardíacas, electrocardiograma, radiografía de tórax en pacientes con disnea o dolor torácico (o ambos), tomografía computarizada de cráneo si el paciente presenta síntomas neurológicos.

En pacientes con dolor retroesternal, discrepancia en los pulsos o evidencia de mediastino ensanchado (o ambos) se debe considerar una tomografía o una resonancia magnética de tórax. En pacientes en quienes se sospeche disección aórtica es necesario realizar un ecocardiograma transesofágico una vez que se haya controlado la presión arterial.

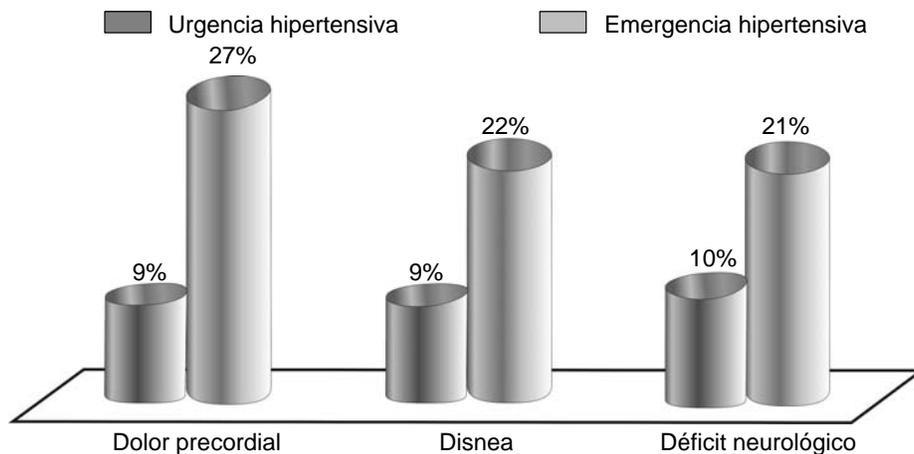
Se deberá detallar el inicio, la duración y la gravedad de la elevación aguda de la presión, evidenciar daño a órgano blanco, síntomas asociados, el uso de drogas o alcohol y la ingesta de medicamentos (tratamiento antihipertensivo, dosis y apego al mismo). Hay que descartar causas secundarias, sobre todo si se trata de pacientes jóvenes (< 25 años de edad) o previamente sanos con una elevación súbita en la presión.<sup>6</sup>

La presencia de síntomas específicos puede orientar hacia daño a órgano blanco, como dolor torácico (isquemia miocárdica), dolor de espalda (disección aórtica), disnea (edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva), síntomas neurológicos, crisis convulsivas o alteración de la alerta (encefalopatía hipertensiva).

Zampaglione<sup>21</sup> reportó los signos y síntomas más comunes de presentación en una urgencia hipertensiva, siendo los más frecuentes cefalea (22% de los casos), epistaxis (17%), debilidad (10%), agitación psicomotora (10%), dolor torácico (9%) y disnea (9%). Otros síntomas menos frecuentes son arritmias y parestesias. En pacientes con emergencia hipertensiva los síntomas más comunes son dolor precordial (27% del total), disnea (22%) y déficit neurológico (21%). Las patologías asociadas con daño a órgano blanco son infarto cerebral (24.5%), edema pulmonar (22.5%), encefalopatía hipertensiva (16.3%) e insuficiencia cardíaca congestiva (12%) (figura 4-1).

En un estudio de prevalencia de complicaciones por daño a órgano blanco se encontró que el sistema nervioso central es el que se ve afectado con más frecuencia. Los infartos cerebrales se presentaron en 24% de los casos, la encefalopatía en 16% y la hemorragia intraparenquimatosa o cerebral en 4%. El segundo órgano más afectado fue el sistema cardiovascular; 36 % de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar y 12% desarrollaron infarto agudo del miocardio o angina inestable. La disección aórtica se presentó en 2% y la eclampsia en 4.5% de los pacientes.<sup>6</sup>

La exploración física inicial debe enfocarse en la medición de la presión arterial en ambas extremidades superiores. Se deben palpar los pulsos y compararse



**Figura 4–1.** Signos y síntomas de presentación inicial de una crisis hipertensiva.

entre las extremidades superiores, inferiores y a nivel femoral. La presencia de plétora yugular, auscultación de un tercer ruido cardíaco, galope o estertores pulmonares (o ambos) sugieren insuficiencia cardíaca aguda.

Se debe realizar examen de fondo de ojo para evaluar la presencia de hemorragia, papiledema o exudados (que confirman emergencia hipertensiva), así como una exploración neurológica completa para descartar enfermedad vascular cerebral, somnolencia, estupor, pérdida visual, déficit focal, crisis convulsivas y coma.

## TRATAMIENTO

### Urgencia hipertensiva

El tratamiento tiene como objetivo reducir la presión de forma gradual en un periodo de 24 a 48 h con medicamentos por vía oral. Está demostrado que una reducción rápida de la presión arterial se asocia con una elevada morbilidad debido a una alteración de los mecanismos de autorregulación vascular a nivel cerebral, coronario y renal, lo que puede resultar en una reducción de la perfusión que culmine en isquemia e infarto.<sup>22</sup> Los medicamentos recomendados son captopril, labetalol y clonidina (cuadro 4–6).<sup>6,23</sup>

### Emergencia hipertensiva

El tratamiento tiene como objetivo una reducción de 20 a 25% de la presión arterial media en la primera hora y después mantener una presión estable en 160/100

**Cuadro 4–6. Esquema de manejo con medicamentos por vía oral utilizados en urgencia hipertensiva**

Medicamento	Dosis	Inicio de acción	Observaciones
Labetalol	200 a 400 mg	20 a 120 min	Broncoconstricción, bloqueo cardiaco, se agrava la insuficiencia cardiaca
Clonidina	0.1 a 0.2 mg	30 a 60 min	Hipertensión de rebote con la suspensión abrupta
Captopril	12.5 a 25 mg	15 a 60 min	Puede precipitar insuficiencia renal aguda en el contexto de estenosis de la arteria renal
Nifedipino de liberación prolongada	30 mg	20 min	Evitar el nifedipino sublingual o de acción corta debido al riesgo de evento vascular cerebral, infarto agudo del miocardio, hipotensión severa
Amlodipino	5 a 10 mg	30 a 50 min	Cefalea, taquicardia, rash, edema periférico
Prazosina	1 a 2 mg	2 a 4 h	Síncope (1ª dosis), taquicardia, hipotensión postural

a 160/110 mmHg en las próximas 2 a 6 h, para prevenir o limitar el daño a órganos. Requiere admisión inmediata a la unidad de cuidados intensivos para el manejo con antihipertensivos parenterales en dosis de titulación, monitoreo de la presión y valoración neurológica continua (cuadros 4–7 y 4–8).<sup>6</sup> Un régimen alternativo es reducir la presión diastólica en 10 a 15% o aproximadamente a 110 mmHg en 30 a 60 min con el objetivo de reducirla a valores normales en las primeras 24 a 48 h. Se prefiere el uso de antihipertensivos de rápida acción como labetalol, esmolol, fenoldopam, clevidipine, nitroprusiato y nicardipino.<sup>3</sup>

Algunos pacientes, sobre todo con función renal normal, pueden tener cierto grado de depleción de volumen debido a la natriuresis que ocurrió en el contexto de una presión arterial elevada. Por lo tanto, en ausencia de signos clínicos de sobrecarga de volumen, la expansión del mismo con solución salina puede ayudar a suprimir la secreción de renina y prevenir una hipotensión significativa una vez que se hayan iniciado los medicamentos. En pacientes con disección aórtica en los primeros 5 a 10 min debe lograrse una reducción rápida de la presión sistólica a 120 mmHg y una PAM de 80 mmHg, inicialmente con el uso de betabloqueadores para disminuir la presión de impulso.

## Betabloqueadores

### Labetalol

El labetalol es un bloqueador  $\alpha_1$  adrenérgico y bloqueador  $\beta$  no selectivo; su inicio de acción es en los primeros 5 a 10 min y su vida media de eliminación es de

**Cuadro 4–7. Medicamentos recomendados en el manejo de la emergencia hipertensiva**

Medicamento	Dosis	Inicio/duración de acción después de suspenderse	Precauciones
Nitroprusiato de sodio	0.25 a 10.00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión intravenosa; dosis máxima por 10 min	Inmediato/2 a 3 min posinfusión	Náusea, vómito, fasciculaciones; con uso prolongado, intoxicación por tiocianato, metahemoglobinemias, acidosis, intoxicación por cianuro
Trinitrato de glicerina	5 a 100 $\mu\text{g}$ en infusión IV	2 a 5 min/5 a 10 min	Cefalea, taquicardia, vómito, <i>rash</i> , metahemoglobinemia, requiere sistemas especiales para ser infundido debido a que se une a los tubos de polivinilo
Nicardipino	5 a 15 mg/h en infusión IV	1 a 5 min/15 a 30 min, puede exceder 12 h después de una infusión prolongada	Taquicardia, náusea, vómito, cefalea, aumento de la presión intracraneal
Verapamilo	5 a 10 mg IV, puede ser seguido de infusión de 3 a 25 mg/h	1 a 5 min/30 a 60 min	Bloqueo cardiaco (1°, 2° y 3°) especialmente con uso concomitante de digitálicos o $\beta$ bloqueadores, bradicardia
Fenoldopam	0.1 a 0.3 mg/kg/min en infusión IV	< 5 min/30 min	Cefalea, taquicardia, <i>rash</i> , flebitis local
Hidralazina	10 a 20 mg en bolo IV o 10 a 40 mg IM, repetir cada 4 a 6 h	10 min IV/> 1 h; 20 a 30 min IM/4 a 6 h IM	Taquicardia, cefalea, vómito, empeora la angina
Enalapril	0.625 a 1.250 mg IV cada 6 h	15 a 60 min/12 a 24 h	Insuficiencia renal en pacientes con estenosis de la arteria renal
Esmolol	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolo IV o 25 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión; pueden repetirse bolos después de 5 min o incrementar la infusión a un rango de 300 [m]g/kg/min	1 a 5 min/15 a 30 min	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, insuficiencia cardiaca, asma
Fentolamina	5 a 15 mg en bolo IV	1 a 2 min/10 a 30 min	Taquicardia, hipotensión ortostática

**Cuadro 4–8. Agentes intravenosos recomendados en condiciones especiales**

Condición clínica	Manejo terapéutico
Diseción aórtica aguda	Labetalol o nicardipino – esmolol, nitroprusiato + esmolol
Encefalopatía hipertensiva	Labetalol, nicardipino, fenoldopam, clevodipine
Isquemia miocárdica aguda	Nitroglicerina ± esmolol, fenoldopam, labetalol
Insuficiencia cardíaca congestiva	Enalapril, diuréticos de asa
Eclampsia	Hidralazina, nicardipino, labetalol
Feocromocitoma	Fentolamina, labetalol
Edema pulmonar agudo	Nitroprusiato de sodio, nicardipino, fenoldopam, diuréticos de asa, nitroglicerina
EVC isquémico/hemorragia intracerebral	Nicardipino, fenoldopam, labetalol, clevodipine
Insuficiencia renal aguda	Nicardipino, fenoldopam

tres a seis horas. Mantiene el gasto cardíaco, conserva o reduce ligeramente la frecuencia cardíaca y disminuye las resistencias periféricas conservando la perfusión cerebral, renal y coronaria. Los pacientes con encefalopatía hipertensiva se benefician con este fármaco, que se prefiere en el contexto de infarto agudo al miocardio, disección aórtica y del evento vascular cerebral.

Se metaboliza en hígado hacia un glucurónido inactivo conjugado. Debe evitarse en pacientes con bradicardia grave, insuficiencia cardíaca aguda y broncoespasmo (cuadro 4–9).<sup>4</sup>

Se recomienda en pacientes embarazadas con crisis hipertensiva debido a su mínima penetración de la barrera placentaria.

Se administra en una dosis de 20 mg en bolo, seguido de dosis repetidas de 20 a 80 mg a intervalos de 10 min hasta lograr la presión arterial deseada. El esquema alternativo consiste en una infusión continua, posterior a la dosis inicial de carga, a una velocidad de 1 a 2 mg/min e ir titulando hasta lograr la presión arterial deseada. Los bolos de 1 a 2 mg/kg se han relacionado con una reducción abrupta de la presión arterial, así que deberán evitarse.<sup>22</sup>

### Esmolol

El esmolol es un  $\beta$  bloqueador cardioselectivo de corta acción que disminuye la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco. Provoca disminución del consumo de oxígeno a nivel miocárdico. Su inicio de acción es en los primeros 6 a 10 min. Sus efectos desaparecen 20 min después de suspenderse la infusión. La vida media de eliminación es de ocho minutos. El metabolismo es por hidrólisis rápida mediante esterasas de los enlaces de éster y no depende de la función renal ni de la hepática. Puede utilizarse en pacientes con infarto agudo del miocardio en combinación con nitroglicerina.

**Cuadro 4–9. Principales efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos**

Medicamentos	Objetivos	Principales efectos adversos
Nitroprusiato de sodio	Necesario medir niveles de tiocianato; precaución en insuficiencia renal y hepática	Toxicidad por cianuros: náusea, vómito, alteración de la alerta, acidosis láctica, muerte
Labetalol	$\alpha$ bloqueador y $\beta$ bloqueador, contraindicado en insuficiencia cardíaca	Bradycardia, broncoespasmo, náusea
Nicardipino	Seguro en pacientes con <i>bypass</i> coronario	Taquicardia refleja
Esmolol	$\beta$ bloqueador de acción corta, contraindicado en insuficiencia cardíaca aguda	Bradycardia, broncoespasmo
Hidralazina	Seguro en el embarazo	Taquicardia refleja, síndrome de lupus <i>like</i>

Se administra en dosis de 0.5 a 1 mg/kg en bolo durante un minuto, seguida de una infusión en dosis de 50  $\mu$ g/kg/min; se titula hasta 300  $\mu$ g/kg/min.

### Fenoldopam

Es un agonista del receptor de dopamina utilizado en el tratamiento de la hipertensión grave en las primeras 48 h. Actúa a través de la activación de la dopamina a nivel renal. Su administración es intravenosa en infusión continua y su efecto máximo es en los primeros 15 min con una duración de acción de 10 a 15 min, por lo que puede suspenderse si la disminución de la presión arterial es demasiado rápida.

Su eficacia en la perfusión renal es igual o mejor que la del nitroprusiato de sodio, además de que no tiene metabolitos tóxicos; sin embargo, su inicio de acción es lento y la duración de sus efectos es más prolongada que la del nitroprusiato. Puede desarrollarse taquifilaxis después de 48 h de su administración y la cefalea es un efecto adverso común.

### Bloqueadores de los canales de calcio

#### Nicardipino

El nicardipino es un calcioantagonista dihidropiridínico de segunda generación con actividad vasodilatadora a nivel cerebral y coronaria. Su administración es intravenosa en infusión continua y reduce la isquemia cerebral y cardíaca. Su inicio de acción es a los 5 a 10 min y su duración es de una a cuatro horas. Tiene beneficio

terapéutico porque incrementa el volumen latido y el flujo coronario, por lo que es útil en enfermedad coronaria. Se recomienda en el contexto de un EVC isquémico. Sus reacciones adversas son taquicardia refleja y cefalea. Está contraindicado en insuficiencia cardíaca. La dosis es independiente del peso del paciente; la infusión inicial es a una velocidad de 5 mg/h incrementando la dosis a 2.5 mg/h/5 min a un máximo de 1 a 5 mg/h hasta que se logre la presión arterial deseada.

### **Clevidipine**

El clevidipine es un calcioantagonista dihidropiridínico de tercera generación, de acción ultracorta, intravenoso y vasodilatador arteriolar selectivo. Actúa mediante la inhibición selectiva de la entrada de calcio extracelular a través de los canales tipo L, relajando el músculo liso de las arterias pequeñas y reduciendo la resistencia vascular periférica. Se metaboliza rápidamente por esterasas plasmáticas.

Reduce la presión arterial por su efecto directo y selectivo en arteriolas, lo que disminuye la poscarga sin afectar las presiones de llenado a nivel cardíaco ni causando taquicardia refleja. Incrementa el volumen latido y el gasto cardíaco.

### **Nifedipino**

El nifedipino ha sido utilizado vía oral o sublingual para el manejo de crisis hipertensivas; sin embargo, tiene baja solubilidad y no se absorbe a través de la mucosa oral. Se absorbe rápidamente a través del sistema gastrointestinal una vez que la cápsula se rompe o se disuelve. Disminuye la presión arterial de cinco a diez minutos después de su administración, con un pico de efecto de 30 a 60 min y una duración aproximada de seis a ocho horas. Puede provocar una disminución súbita e incontrolada de la presión arterial, lo que podría precipitar daño cerebral, renal e isquemia miocárdica con un desenlace fatal; son más vulnerables los pacientes ancianos con daño a órgano blanco o enfermedad vascular estructural. Debido a estos efectos deberá evitarse el uso de nifedipino oral o sublingual para el manejo de emergencias hipertensivas.

### **Nitroprusiato de sodio**

Es el medicamento de elección para emergencias hipertensivas por su inicio de acción inmediato y la facilidad de titulación. Es un dilatador arterial y venoso. La dilatación venosa disminuye la precarga y por ende el gasto cardíaco, mientras que la dilatación arterial inhibe el reflejo de elevación en la presión arterial debido a la caída del gasto cardíaco. Disminuye el flujo cerebral e incrementa la presión intracraneal, efectos que son de alto riesgo en pacientes con encefalopatía hipertensiva o con EVC.<sup>6</sup> En pacientes con enfermedad coronaria puede provo-

car una reducción en el flujo sanguíneo regional. Debe ser administrado en infusión y requiere un monitoreo continuo de la presión arterial debido a su potencia, inicio rápido de acción y riesgo de taquifilaxis.

Es un agente potente con un inicio de acción en segundos y una duración de uno a dos minutos, con una vida media plasmática de tres a cuatro minutos. Requiere un medio de transporte especial para prevenir su degradación por la luz. El producto final del nitroprusiato es el tiocianato, un precursor del cianuro, que puede causar náusea, vómito, acidosis láctica y alteración de la alerta. La toxicidad por cianuro es rápidamente fatal y se caracteriza por paro cardíaco inexplicable, coma, encefalopatía, convulsiones y alteraciones neurológicas focales irreversibles.

El nitroprusiato tiene metabolismo hepático y su eliminación es renal, por lo que se deben medir los niveles de tiocianato en pacientes con insuficiencia renal o hepática, para prevenir toxicidad.

Por sus efectos de toxicidad este medicamento sólo deberá utilizarse cuando no estén disponibles otros antihipertensivos intravenosos o en circunstancias clínicas específicas y en pacientes con función renal y hepática conservadas. La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible y la velocidad de infusión no debe exceder  $> 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

### **Nitroglicerina**

Es un potente venodilatador y en dosis altas es un vasodilatador arterial, causa hipotensión y taquicardia refleja, lo cual puede exacerbarse por depleción de volumen. Reduce la presión arterial mediante la disminución de la precarga y el gasto cardíaco, lo cual puede ser perjudicial en pacientes con alteraciones en la perfusión cerebral y renal.

Su administración en dosis bajas (60 mg/min) puede utilizarse en conjunto con medicamentos antihipertensivos intravenosos en pacientes con síndromes coronarios agudos o edema pulmonar agudo. Sus efectos adversos incluyen cefalea, vómito y tolerancia con uso prolongado.

### **Hidralazina**

La hidralazina es un vasodilatador directo. Después de su administración intramuscular o intravenosa hay un periodo inicial de latencia de 5 a 15 min seguido de una reducción progresiva de la presión que puede durar hasta 12 h. Su vida media es de cerca de tres horas; sin embargo, su efecto puede prolongarse hasta 10 h.

Debido a su efecto hipotensor prolongado e impredecible y la incapacidad para su titulación debe evitarse en el manejo de crisis hipertensivas.<sup>23</sup>

## SITUACIONES ESPECIALES

### Diseccción aórtica

El tratamiento de elección es la combinación de un antagonista  $\beta$  adrenérgico y un vasodilatador. El esmolol es el antagonista  $\beta$  adrenérgico de elección y el metoprolol es la alternativa. Aunque el nitroprusiato es el vasodilatador de elección, el nicardipino y el fenoldopam son menos tóxicos e igual de efectivos. Todos los pacientes con diseccción aórtica requieren valoración para manejo quirúrgico. A menos que el paciente tenga comorbilidades que contraindiquen la cirugía, éste es el tratamiento de elección en pacientes con diseccción tipo A. Los pacientes con diseccción tipo B o distales pueden ser manejados con un control agresivo de la presión arterial.

### Enfermedad cerebrovascular

Una presión arterial elevada se detecta en las primeras horas después de un EVC. Las elevaciones en la presión arterial  $> 160$  mmHg se detectan en  $> 60\%$  de los pacientes con EVC agudo. Las elevaciones en la presión arterial y la hipotensión son dos factores de mal pronóstico después de un EVC. Por cada incremento de 10 mmHg en pacientes con presión a partir de 180 mmHg existe una elevación del riesgo de deterioro neurológico y de mal pronóstico en 40 y 23% de los casos, respectivamente.<sup>24</sup>

La disminución de la presión arterial en pacientes con EVC isquémico puede reducir el flujo sanguíneo cerebral condicionando mayor isquemia. La práctica común de reducir o normalizar la presión arterial posterior a un EVC es potencialmente peligrosa. La Asociación Americana de EVC (*American Stroke Association*) recomienda el tratamiento antihipertensivo en pacientes en quienes se haya iniciado trombólisis, evidencia de daño a órgano blanco fuera del sistema nervioso y presión sistólica  $> 220$  mmHg o diastólica  $> 120$  mmHg.<sup>25</sup>

En pacientes que reciben terapia trombolítica está indicado el tratamiento antihipertensivo cuando la presión sistólica es  $> 185$  mmHg o la diastólica  $> 110$  mmHg, con el objetivo de reducir la presión sistólica a 180 mmHg y la diastólica a 105 mmHg. Las guías actuales recomiendan el uso de labetalol o nicardipino si la presión sistólica es  $> 220$  mmHg o la diastólica va de 121 a 140 mmHg, y de nitroprusiato si la presión diastólica es  $> 140$  mmHg.

Los pacientes con hematomas intracerebrales por lo general tienen un incremento en la presión intracraneal e hipertensión arterial sistémica como mecanismo reflejo. Una reducción brusca en la presión puede comprometer la perfusión

cerebral en estos pacientes. Actualmente se recomienda una reducción de la presión únicamente cuando la presión sistólica sea  $> 220$  mmHg, la diastólica  $> 110$  mmHg o la presión arterial media  $> 130$  mmHg. Qureshi<sup>24</sup> demostró que una reducción rápida en la presión en las primeras 24 h posteriores a la presentación de una hemorragia intracraneal se asociaba con un incremento en la mortalidad. El nicardipino ha demostrado ser un medicamento efectivo para el control de la presión en estos pacientes.

### **Crisis simpaticomiméticas**

Se relacionan con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, como cocaína, anfetaminas y fenciclidina. En raras ocasiones se ven estas crisis en pacientes con feocromocitoma, quienes reciben inhibidores de la enzima monoaminooxidasa porque ingirieron alimentos con tiramina, o en pacientes que suspendieron abruptamente el tratamiento antihipertensivo con clonidina o antagonistas  $\beta$  adrenérgicos.

El tratamiento de elección es a base de nicardipino, fenoldopam o verapamilo en combinación con una benzodiazepina. La fentolamina es el tratamiento alternativo.

En pacientes con feocromocitoma el tratamiento de elección es el labetalol o la fentolamina. Es importante no utilizar sólo  $\beta$  bloqueadores, debido a la falta de oposición al efecto  $\alpha$  adrenérgico, que empeora la vasoconstricción, resultando en un incremento en la presión arterial.

### **Hipertensión en el posoperatorio**

Actualmente no existe consenso acerca del tratamiento en pacientes con cirugía no cardíaca. El tratamiento dependerá de la presión arterial basal, las comorbilidades y el riesgo de complicaciones. En pacientes con cirugía cardíaca el tratamiento se recomienda cuando la presión sea  $> 140/90$  mmHg o la presión arterial media sea  $> 105$  mmHg.

El dolor y la ansiedad son factores que contribuyen a la elevación y deben ser tratados antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo. Otras causas reversibles son hipotermia, hipoxemia, hipercapnia y distensión vesical. Se recomienda la administración de medicamentos antihipertensivos de corta acción cuando no se identifique una causa tratable. El labetalol, el esmolol, el nicardipino y el clevidipine son eficaces en el manejo de estos pacientes.

### **Insuficiencia renal**

Los pacientes con falla renal requieren una reducción de las resistencias vasculares sistémicas sin comprometer el flujo sanguíneo renal ni el filtrado glomerular.

El fenoldopam es una buena elección porque mejora la perfusión renal y la diuresis. Los calcioantagonistas son efectivos y bien tolerados en pacientes con trasplante renal. Los  $\beta$  bloqueadores son medicamentos que pueden utilizarse en insuficiencia renal, ya que al igual que los calcioantagonistas no tienen efectos en la filtración glomerular ni en la hemodinámica renal. Los pacientes con insuficiencia renal no deben ser tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

### **Infarto agudo al miocardio**

El tratamiento incluye el uso de  $\beta$  bloqueadores excepto cuando estén contraindicados. En el caso de crisis hipertensivas no controladas por betabloqueadores se justifica el uso de nitratos. La morfina es un tratamiento efectivo como adyuvante. No se recomienda únicamente el uso de vasodilatadores.<sup>26</sup>

### **PRONÓSTICO**

En su estudio de 315 pacientes con hipertensión maligna, Lip<sup>15</sup> reportó que 40% de los pacientes sobreviven a los 33 meses. Las causas más comunes de muerte son insuficiencia renal aguda (39.7% de los casos), EVC (23.8%), infarto del miocardio (11.1%) e insuficiencia cardiaca (10.3%).

La duración de la hipertensión preexistente y los niveles séricos de urea al inicio del cuadro clínico se han observado como principales predictores de supervivencia en pacientes con crisis hipertensiva. El porcentaje de mortalidad a un año es de 79% para pacientes con una emergencia hipertensiva sin tratamiento y el porcentaje de supervivencia a cinco años entre pacientes con crisis hipertensiva es de 74%.<sup>15,23</sup>

### **CONCLUSIONES**

Una crisis hipertensiva es una condición grave y frecuente en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, es primordial realizar una evaluación y estratificación de los enfermos que permita iniciar un tratamiento oportuno y adecuado, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones y mejorar el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes.

**REFERENCIAS**

1. **Hajjar I, Kotchen TA:** Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290:199–206.
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: *Health, United States, 2005*. <http://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>.
3. **Rodríguez MA, Kumar SK, De Caro M:** Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010;18:102–107.
4. **Aggarwal M, Khan IA:** Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006;24:135–146.
5. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al.:** Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
6. **Hebert CJ, Vidt DG:** Hypertensive crises. *Prim Care Clin Office Pract* 2008;35:475–487.
7. **Varon J:** Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs* 2008;68(3):283–297.
8. **Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L:** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference. 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157(9):1245–1254.
9. **Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA et al.:** Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–313.
10. **Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB:** Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988;78:676–679.
11. **Varon J, Marik PE:** The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214–227.
12. **Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M et al.:** Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiol* 1998;88:25–34.
13. **Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D et al.:** Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60–69.
14. **Velázquez MO, Rosas P, Lara E, Pastelín H et al.:** Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71–84.
15. **Lip GY, Beevers M, Beevers DG:** Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915–924.
16. **Smith CB, Flower LW, Reinhardt CE:** Control of hypertensive emergencies. *Postgrad Med* 1991;89:111–116.
17. **Kaplan NM:** Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke* 1992;1:373–378.
18. **Wang Y, Wang QJ:** The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med* 2004;164:2126–2134.
19. **Gal TJ, Cooperman LH:** Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anesth* 1975;47:70–74.
20. **Garg RK:** Posterior leukoencephalopathy. *Postgrad Med* 2001;77:24.
21. **Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo Perin P:** Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144–147.

22. **Marik PE, Varon J:** Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007;131:1949–1962.
23. **Varon J, Marik PE:** Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical Care* 2003;7:374–384.
24. **Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G et al.:** Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999;27:480–485.
25. **Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L et al.:** Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(5):1655–1711.
26. **Slama M, Modeliar SS:** Hypertension in the intensive care unit. *Curr Cardiol* 2006;21:279–287.



---

## Enfermedad tromboembólica venosa. Embolismo pulmonar

---

*Jesús Ojino Sosa García*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las principales complicaciones en los pacientes hospitalizados; sin embargo, su diagnóstico y su tratamiento siguen siendo un reto para el personal de salud.

El embolismo pulmonar (EP) es una emergencia cardiovascular secundaria a obstrucción aguda del lecho vascular pulmonar acompañada de disfunción ventricular derecha potencialmente reversible que pone en riesgo la vida. Aunque el diagnóstico de EP es difícil debido a su presentación clínica inespecífica, es fundamental ya que el tratamiento oportuno impactará en la morbimortalidad de los pacientes.

### EPIDEMIOLOGÍA

La presentación clínica de la ETV está constituida por la trombosis venosa profunda (TVP) y el EP, los cuales comparten los mismos factores de riesgo. El EP es la manifestación más grave y en la mayoría de los casos es consecuencia de la TVP.<sup>1</sup> Los pacientes con TVP proximal se asocian en 50% con EP clínicamente asintomático.<sup>2</sup> Cerca de 70 a 79% de los casos de EP se acompañan de TVP.<sup>3-5</sup>

El riesgo de muerte ante un evento agudo o recurrente de EP es mayor que en pacientes con TVP.<sup>6</sup> Stein<sup>7</sup> reportó una tasa de mortalidad de EP de 7 a 11% y

también demostró que los episodios de EP son tres veces más frecuentes después de un evento inicial de EP que de una TVP (cerca de 60% después de un EP vs. 20% después de una TVP).

La prevalencia del EP en pacientes hospitalizados en EUA entre 1979 y 1999 fue de 0.4%.<sup>8</sup> El EP se presentó en 40 a 53 casos por cada 100 000 personas al año, con una incidencia anual de 600 000 casos.<sup>9</sup> Nordstrom<sup>10</sup> analizó 2 356 autopsias, evidenciándose la TVP en 595 (25%) y el EP en 431 (18.3%) de todos los casos. Del total de las autopsias se consideró que el EP había sido la principal causa de muerte en 308 (13.1%). La incidencia anual de EP fue de 20.8/10 000 habitantes al año. Oger<sup>11</sup> reportó una incidencia de TVP y EP de 18.3 y 6 por 10 000 casos al año, respectivamente.

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la ETV en México. Sigler<sup>12</sup> evaluó 1 685 necropsias en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS entre 1981 y 1990, demostrando el EP en 252 casos (15%). El EP fue la causa directa de muerte en 28%, de manera indirecta en 62% y como hallazgo incidental en 10% de los casos. Otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” analizó 1 032 necropsias entre 1985 y 1994, demostrando EP en 231 casos, de los cuales 100 fueron por EP masivo, así como la tercera causa de muerte en la población analizada.<sup>13</sup>

## **FISIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO**

La fisiopatogenia de la ETV se conoce desde hace más de 150 años. Rudolf Virchow fue el primero en reconocer que los coágulos en el árbol arterial pulmonar son de origen venoso y propuso como mecanismo para el desarrollo de trombosis la tríada que lleva su nombre, que consiste en estasis sanguínea, lesión vascular e hipercoagulabilidad.<sup>14,15</sup> Los factores que condicionan estasis sanguínea, lesión endotelial e hipercoagulabilidad son múltiples y se clasifican de acuerdo con la probabilidad de riesgo de desarrollar trombosis (cuadros 5-1 y 5-2).<sup>1,16,17</sup>

### **Estasis venosa**

El retorno venoso de las extremidades inferiores se favorece por la contracción de los músculos de la pantorrilla que impulsan la sangre hacia el torrente superior, y a su vez las válvulas venosas impiden su aglomeración. La estasis venosa puede contribuir a la trombogénesis al favorecer el estancamiento sanguíneo asociado a hipoxia local, lo que estimula la liberación del activador del factor X de las células endoteliales.<sup>18</sup> Los factores que condicionan estasis venosa son inmovilización (hospitalización, cirugías, accidente vascular cerebral), aumento de la pre-

**Cuadro 5–1. Factores de riesgo para embolia tromboembólica venosa**

Estasis venosa	Inmovilización	
	Parálisis de extremidades (evento vascular cerebral, lesión de la médula espinal, colocación de yeso)	
	Insuficiencia cardíaca	
	Venas varicosas/insuficiencia venosa crónica	
	Cirugía mayor	
	Obesidad	
	Quemaduras	
	Embarazo	
	Lesión vascular	a. Directa
		Cirugía
Catéter venoso central		
Trauma		
b. Indirecta		
Quimioterapia		
Vasculitis		
Hipercoagulabilidad	Sepsis	
	Hiperhomocisteinemia	
	a. Hereditaria	
	Factor V de Leyden	
	Mutación del gen de la protrombina	
	Deficiencia de antitrombina III	
	Proteína C	
	Proteína S	
	b. Adquirida	
	Malignidad	
	Terapia de reemplazo hormonal	
	Anticuerpos anticardiopina	
	Síndrome nefrótico	
Incremento en los niveles del factor VIII de la coagulación		
Embarazo		
Embolia tromboembólica venosa previa		

sión venosa (varices, insuficiencia venosa del síndrome posttrombótico), y condiciones médicas que incrementan la viscosidad sanguínea. La inmovilidad condiciona la acumulación de sangre en las ramas intramusculares de la pantorrilla, predisponiendo al desarrollo de trombos que se propagan al sistema venoso profundo de las extremidades. El aumento de la presión venosa favorece una reducción del retorno venoso como consecuencia de las venas varicosas o las válvulas dañadas que incrementan la presión venosa retrógrada. Las enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea son la policitemia, la hipergammaglobulinemia, las disproteinemias y las crioglobulinemias.<sup>16</sup>

**Cuadro 5–2. Clasificación de los factores predisponentes de acuerdo con su probabilidad de riesgo para embolia tromboembólica venosa**

Probabilidad de riesgo	Factor de riesgo
Riesgo fuerte (razón de momios > 10)	Fractura (cadera o pierna) Reemplazo de cadera o de rodilla Cirugía mayor Trauma mayor Lesión de la médula espinal
Riesgo moderado (razón de momios 2 a 9)	Cirugía artroscópica de rodilla Catéter venoso central Quimioterapia Insuficiencia cardíaca crónica Insuficiencia respiratoria crónica Terapia de reemplazo hormonal Malignidad Anticonceptivos orales Evento vascular cerebral Embarazo/posparto Embolia tromboembólica venosa previa Trombofilia
Riesgo débil (razón de momios < 2)	Reposo en cama > 3 días Inmovilización (viajes prolongados) Edad avanzada Cirugía laparoscópica (colecistectomía) Obesidad Embarazo/anteparto Venas varicosas

## Lesión endotelial

En condiciones normales el endotelio vascular es no trombogénico. La lesión o daño del endotelio permite la expresión del factor tisular, el cual por medio de células endoteliales o por monocitos activa la adhesión y agregación plaquetaria, así como también la cascada de la coagulación.

El endotelio vascular puede ser lesionado por trauma directo (cirugía de cadera o de rodilla, prostatectomía, histerectomía o fractura de extremidades), exposición a endotoxinas, citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL–1) y factor de necrosis tumoral (TNF), trombina o baja tensión arterial de oxígeno.<sup>19</sup> Las células endoteliales dañadas sintetizan el factor tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (IAP–1) e interiorizan la trombomodulina, lo que promueve la trombogénesis.<sup>20</sup> Las células endoteliales lesionadas también pro-

ducen menos factor activador tisular del plasminógeno (AP-t), principal activador de la fibrinólisis, lo que condiciona mayor trombosis.

## Hipercoagulabilidad

Normalmente los factores activadores de la coagulación están diluidos en el flujo sanguíneo y son neutralizados por inhibidores de superficie de células endoteliales o por antiproteasas circulantes.<sup>21</sup> Los factores activadores de la coagulación que se escapan de la regulación activan el sistema de la coagulación, favoreciendo la formación de fibrina. En caso de que se forme un trombo, se activa el sistema fibrinolítico como resultado de la liberación de AP-t y urocinasa a partir de monocitos y leucocitos, que son atraídos al sitio del trombo a través de fibrinopéptidos y productos plaquetarios.<sup>22</sup>

La coagulación puede ser activada por contacto del factor XII con la colágena del subendotelio expuesto de los vasos sanguíneos o por contacto con superficies prostéticas. La coagulación es amplificada por la activación de las plaquetas. A su vez, puede ser iniciada por la exposición sanguínea a factores tisulares locales como resultado de la lesión de la pared vascular por citocinas y por activación de monocitos que migran al área de lesión vascular.<sup>23,24</sup>

El factor X puede ser activado de manera directa por células malignas que contienen cisteína, mecanismo por el cual se desarrolla trombosis en pacientes con enfermedades oncológicas.<sup>25</sup> Las células endoteliales hipóxicas producen factores que activan directamente el factor X y condicionan trombosis en pacientes con insuficiencia venosa.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de ETV es el estado de hipercoagulabilidad hereditario o adquirido. Las causas más frecuentes de hipercoagulabilidad son deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V de Leyden, mutación del gen de la protrombina G20210A e hiperhomocisteinemia.<sup>3</sup>

Los estados hipercoagulables se presentan en > 25% de los pacientes con ETV, siendo más frecuentes en pacientes con ETV idiopática que con ETV recurrente.<sup>26,27</sup>

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno multisistémico caracterizado por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, con interrupción repetitiva del sueño, con o sin desaturación de oxígeno concomitante.<sup>28</sup> La AOS se considera un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.<sup>29-32</sup> Epstein<sup>33</sup> demostró que la AOS es un factor de riesgo independiente para EP (OR 3.25; 95% CI: 1.84, 5.72,  $P < 0.001$ ), por lo que deberá considerarse esta entidad como parte de la evaluación integral de los enfermos con sospecha de EP.

**Cuadro 5–3. Escenarios clínicos de EP**

<b>Embolismo pulmonar</b>	<b>Historia</b>	<b>Obstrucción vascular</b>	<b>Presentación</b>	<b>PAP</b>	<b>PAR</b>
Menor agudo	Instalación súbita	< 50%	Disnea con o sin dolor pleurítico y hemoptisis	Normal	
Masivo agudo	Instalación súbita	> 50%	Tensión de cavidades derechas con o sin inestabilidad hemodinámica y síncope	45/20	12
Masivo sub-agudo	Instalación en semanas	> 50%	Disnea con tensión de cavidades derechas	70/35	8

PAP: presión arterial pulmonar; PAR: presión media de la aurícula derecha.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El EP puede producir diferentes escenarios clínicos, los cuales dependen del grado de extensión y duración de la obstrucción (cuadro 5–3).<sup>34,35</sup>

### Embolismo pulmonar menor agudo

Los émbolos pequeños no suelen producir síntomas. En los casos sintomáticos se caracterizan por disnea de esfuerzo con o sin dolor pleurítico y hemoptisis. En ocasiones las primeras anomalías que percibe el paciente son secundarias a infartos pulmonares por obstrucción de las arterias de mediano calibre. Los signos de infarto pulmonar son presencia de consolidación y derrame, posiblemente con roce pleural. La fiebre es frecuente y en ocasiones es difícil diferenciarla de etiología infecciosa a nivel pleural. La fiebre y el dolor producen taquicardia sinusal. Esta entidad no compromete la función ventricular derecha, el gasto cardiaco se mantiene, no condiciona hipotensión y la presión venosa y los ruidos cardiacos son normales.<sup>35</sup>

### Embolismo pulmonar masivo agudo

Se desarrolla cuando existe una obstrucción súbita > 50% de la circulación pulmonar, lo que condiciona incremento de la poscarga ventricular derecha, elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar e incremento del trabajo ventricular derecho; si este último no puede ser mantenido, ocurre falla ventricular derecha aguda. La presión telediastólica del ventrículo derecho y la aurícula

derecha se incrementa de 15 a 20 mmHg en presencia de disfunción ventricular. La dilatación ventricular derecha favorece ingurgitación tricuspídea y compromete el llenado del ventrículo izquierdo, con caída del gasto cardiaco e hipotensión. La falla de la presión aórtica y el incremento de la presión ventricular derecha pueden condicionar isquemia del ventrículo derecho con reducción grave de la perfusión ventricular derecha.

La hipoxemia arterial se correlaciona estrechamente con el grado de obstrucción en ausencia de enfermedad cardiopulmonar previa. El EP masivo sin hipoxemia es poco frecuente, de tal manera que si la presión arterial de oxígeno es normal deberán considerarse otros diagnósticos diferenciales. La principal causa de hipoxemia es el desequilibrio entre ventilación/perfusión, formación de cortocircuitos por áreas de colapso, infarto o foramen oval permeable (o ambos) y disminución de la saturación venosa mixta debido a bajo gasto cardiaco. La hipoxemia disminuye el aporte de oxígeno y puede impedir la adaptación de la circulación a través de sus efectos vasodilatadores.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por insuficiencia respiratoria aguda progresiva y síncope secundario a hipoxemia y bajo gasto. La combinación de hipotensión, hipoxemia e incremento del trabajo cardiaco puede condicionar angina. Los signos clínicos, como taquicardia sinusal, hipotensión e hipotermia periférica, se deben a bajo gasto, la presencia de disnea, cianosis y signos de tensión aguda del ventrículo derecho, como aumento de la presión venosa, ritmo de galope y desdoblamiento del segundo ruido.<sup>35</sup>

### **Embolismo pulmonar masivo subagudo**

Es causado por múltiples émbolos pequeños o de tamaño moderado que se acumulan durante semanas. Debido a que la obstrucción se desarrolla lentamente, el ventrículo derecho se adapta a los cambios de presión a pesar que el grado de hipertensión pulmonar es mayor que en los casos de EP masivo agudo. Los síntomas principales son disnea e intolerancia al ejercicio. La presión sanguínea y el pulso son normales debido a que el gasto cardiaco se mantiene. La presión venosa se incrementa y aparece un tercer ruido, el cual se acentúa durante la inspiración. En casos avanzados el gasto cardiaco disminuye y se desarrolla insuficiencia cardiaca derecha.<sup>35</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

La probabilidad *pretest* de EP de acuerdo con la presentación clínica es de suma importancia tanto para la selección de una estrategia diagnóstica como para la interpretación de sus resultados. En 90% de los casos la sospecha de EP se plantea

**Cuadro 5-4. Prevalencia de signos y síntomas en pacientes con sospecha de embolismo pulmonar**

	EP confirmado (n: 219)	EP excluido (n: 546)
<b>Síntomas</b>		
Disnea	80%	59%
Dolor torácico (pleurítico)	52%	43%
	12%	8%
Dolor torácico (subesternal)	20%	25%
	11%	7%
Tos	19%	11%
Hemoptisis		
Síncope		
<b>Signos</b>		
Taquipnea ( $\geq 20$ /min)	70%	68%
Taquicardia ( $\geq 100$ /min)	26%	23%
Signos de trombosis venosa profunda	15%	10%
Fiebre ( $> 38.5$ °C)	7%	17%
Cianosis	11%	9%

por la presencia clínica de disnea, dolor torácico y síncope de manera individual o combinada. En diversos estudios la disnea, la taquipnea y el dolor torácico se presentan en más de 90% de los pacientes con EP.<sup>36,37</sup> El síncope es poco frecuente, pero su presencia indica mayor gravedad y disminución de la reserva hemodinámica. El dolor tipo pleurítico, con o sin disnea, es una de las presentaciones más frecuentes de EP y se debe a la presencia de infarto pulmonar, hemorragia alveolar y en ocasiones hemoptisis. En casos graves se acompaña de hipotensión arterial (cuadro 5-4).<sup>38</sup>

El conocimiento de los factores de predisposición para ETV es esencial para la evaluación de probabilidad de EP, la cual es proporcional al número de factores de riesgo presentes.

Aproximadamente 30% de los casos de EP ocurren en ausencia de factores de predisposición (EP idiopático). La radiografía de tórax es habitualmente anormal y los hallazgos más frecuentes son atelectasias, derrame pleural y elevación del hemidiafragma, los cuales son inespecíficos.<sup>39</sup> La radiografía de tórax es de utilidad para descartar otras causas de disnea y dolor torácico. El EP por lo general se asocia con hipoxemia, pero más de 20% de los pacientes con EP tienen una PaO<sub>2</sub> y gradiente alveoloarterial de oxígeno [D (A-a)O<sub>2</sub>] normal.<sup>40</sup> Los signos electrocardiográficos en casos de inicio súbito son la inversión de la onda T de V1-V4, el patrón QR en V1, S1Q3T3 y el bloqueo completo o incompleto de la rama derecha del haz de His.<sup>41,42</sup> Los cambios son generalmente asociados a formas graves de EP y pueden encontrarse en disfunción ventricular derecha de cualquier causa.

En conclusión, los datos clínicos y paraclínicos no permiten la exclusión o la confirmación de EP agudo, pero sí incrementan el índice de sospecha.

## EVALUACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

A pesar de la baja sensibilidad y especificidad del cuadro clínico y de las pruebas comunes, la combinación de estas variables y los modelos de predicción clínica permite discriminar a los pacientes con sospecha *pretest* de EP, lo cual se ha convertido en un paso clave en todos los algoritmos diagnósticos para EP.<sup>1</sup>

Los modelos de predicción clínica utilizados con más frecuencia son el de Wells y el de Ginebra (Geneva) (cuadros 5-5 y 5-6). El modelo predictivo de Wells<sup>43</sup> ha sido evaluado extensamente, es sencillo y de fácil aplicación; utiliza tres categorías (baja, moderada o alta probabilidad clínica) y un sistema de dos categorías (EP probable o EP poco probable).<sup>44-49</sup> El modelo predictivo de Ginebra es simple y se basa en variables clínicas.<sup>50</sup> Independientemente del modelo utilizado, la proporción de pacientes con EP se clasifica en baja (10%), moderada (30%) y alta probabilidad clínica (65%).

**Cuadro 5-5. Modelo predictivo de Wells**

Variable	Puntos
<b>Factores de predisposición</b>	
Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar previos	+ 1.5
Inmovilización o cirugía reciente	+ 1.5
Cáncer	+ 1
<b>Síntomas</b>	
Hemoptisis	+ 1
<b>Signos clínicos</b>	
Frecuencia cardiaca (> 100 lat/min)	+ 1.5
Signos clínicos de trombosis venosa profunda	+ 3
<b>Juicio clínico</b>	
Alternativa diagnóstica menos probable que embolismo pulmonar	+ 3
Probabilidad clínica (3 niveles)	Total
Baja	0 a 1
Intermedia	2 a 6
Alta	> 7
<b>Probabilidad clínica (2 niveles)</b>	
Embolismo pulmonar improbable	0 a 4
Embolismo pulmonar probable	> 4

**Cuadro 5–6. Modelo predictivo de Ginebra**

Variable	Puntos
<b>Factores predictivos</b>	
Edad > 65 años	+1
Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar previos	+3
Cirugía o fractura en el último mes	+2
Malignidad activa	+2
<b>Síntomas</b>	
Dolor de extremidades inferiores unilateral	+3
Hemoptisis	+2
<b>Signos clínicos</b>	
Frecuencia cardiaca	
75 a 94 lat/min	+3
> 95 lat/min	+5
Dolor a la palpación en venas profundas de extremidades inferiores y edema unilateral	+4
<b>Probabilidad clínica</b>	
	Total
Baja	0 a 3
Intermedia	4 a 10
Alta	> 11

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR

La elección de la prueba diagnóstica depende de la probabilidad clínica, las condiciones clínicas del paciente, la disponibilidad de las pruebas, la alergia al medio de contraste, la exposición a la radiación y los costos.<sup>51</sup> El diagnóstico de EP debe seguir una serie de estudios de laboratorio e imagen que parte de una evaluación de probabilidad clínica, determinación de dímero D, tomografía computarizada multicorte y gammagrama ventilación/perfusión.<sup>36,51,52</sup>

### Dímero D

El dímero D (DD) es producto de la degradación de la fibrina y se encuentra elevado en presencia de coágulos debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo (VPN) del DD es alto, por lo que un valor normal descarta la presencia de TVP y de EP. La especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) del DD para ETV son bajos, ya que existen múltiples entidades que pueden cursar con elevación de DD (cáncer, infección, inflamación, necrosis, disección aórtica, pacientes hospitalizados y embarazo, entre otras). La técnica de ELISA tiene una sensibilidad > 95% y una especificidad de

40%, por lo que se recomienda utilizarla para descartar EP en pacientes con baja o moderada probabilidad. En los departamentos de urgencias una determinación negativa del DD por ELISA excluye EP, sin necesidad de más estudios hasta en 30% de los casos.<sup>47,53-60</sup>

### **Ultrasonido venoso compresivo y venografía por tomografía computarizada (veno-TC)**

En 90% de los casos el EP se origina en las extremidades inferiores.<sup>61</sup> Hull<sup>62</sup> evidenció TVP por venografía hasta en 70% de los pacientes con EP. El ultrasonido venoso compresivo (UVC) ha remplazado a la venografía en el diagnóstico de TVP, con sensibilidad y especificidad para TVP proximal de 90 y 95%, respectivamente. El UVC diagnostica TVP hasta en 30 a 50% de los pacientes con EP.<sup>63-65</sup>

La venografía por tomografía computarizada es un estudio simple para el diagnóstico de TVP en pacientes con sospecha de EP y puede ser combinado con la angiografía por tomografía computarizada de tórax (angio-TC). En el estudio PIOPED II, la combinación de veno-TC y angio-TC incrementó la sensibilidad para EP de 83 a 90% y la especificidad a 95%.<sup>66,67</sup>

### **Gammagrama ventilatorio/perfusorio**

El gammagrama ventilatorio perfusorio (GV/P) es un estudio seguro en el algoritmo diagnóstico EP. Los resultados se clasifican de acuerdo con los criterios del estudio PIOPED de Norteamérica en cuatro categorías:

1. Normal o casi normal.
2. Bajo.
3. Intermedio (no diagnóstico).
4. De alta probabilidad para EP.<sup>68</sup>

El GV/P normal ha sido evaluado en diversos estudios prospectivos que han mostrado una baja tasa de eventos, lo que sugiere que es una práctica segura sin necesidad de terapia anticoagulante.<sup>69,70</sup> El estudio PIOPED II reportó que un GV/P de alta probabilidad es diagnóstico de EP y un GV/P normal descarta la enfermedad.<sup>71</sup> Sin embargo, un GV/P de probabilidad intermedia obliga a realizar más estudios diagnósticos.

### **Tomografía computarizada**

El valor de la angio-TC para la toma de decisiones ha cambiado con la implementación de nuevas herramientas. La utilización de la tomografía computarizada

(TC) de corte único (TCCU) en pacientes con sospecha de EP presentó una sensibilidad de 53 a 100% y especificidad de 73 a 100%.<sup>72,73</sup> Perrier<sup>74</sup> y van Strijen<sup>75</sup> reportaron sensibilidad y especificidad de 70 y 90%, respectivamente, con el uso de la TCCU. Por lo tanto, una TCCU negativa no descarta EP, así que se debe combinar con otros estudios de diagnóstico.

Desde la introducción de la TC multicorte (TCMC) de alta resolución, la angio-TC se ha convertido en el método de elección para la evaluación de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de EP. La sensibilidad y la especificidad reportadas en una serie de casos fueron de 90%.<sup>76</sup> El estudio PIOPED II reportó sensibilidad y especificidad para TCMC de 83 y 96%, respectivamente, así como también VPP de 58% en pacientes con baja probabilidad clínica de EP.<sup>71</sup> La especificidad y el VPP de la TCMC dependen no sólo de la probabilidad clínica, sino también de la proximidad del coágulo. La sensibilidad de la angio-TC combinada con veno-TC fue de 90%, en comparación con 83% de la angio-TC sola.<sup>45</sup>

## Angiografía pulmonar

Los criterios diagnósticos de EP agudo por angiografía incluyen evidencia directa del trombo, defectos de llenado o amputación de ramas de la arteria pulmonar. La angiografía directa visualiza trombos de 1 a 2 mm en arterias subsegmentarias.<sup>77</sup> Otros signos indirectos de EP incluyen la presencia de flujo lento, hipoperfusión regional y retardo o disminución del flujo venoso pulmonar.

La angiografía pulmonar es un método invasivo, con una tasa de mortalidad de 0.2% (IC 95%, 0 a 0.3%).<sup>78</sup> Constituye el estándar de oro para descartar la presencia de EP; sin embargo, actualmente es poco utilizada gracias al empleo de la angio-TC con los mismos o con mejores resultados. La ventriculografía derecha es difícil de interpretar y es una técnica obsoleta para el diagnóstico de disfunción ventricular derecha en EP, por lo que es sustituida por el ecocardiograma y los biomarcadores.

## Ecocardiograma

La dilatación del ventrículo derecho (VD) se encuentra en 25% de los pacientes con EP, tanto por ecocardiograma como por TC, y se emplea para la estratificación de riesgo. Los criterios ecocardiográficos para diagnóstico de EP se basan en la velocidad del *jet* de insuficiencia tricuspídea y las dimensiones del VD. La sensibilidad reportada es de 60 a 70%, por lo tanto un resultado negativo no descarta EP.<sup>79–85</sup> Otros signos ecocardiográficos potencialmente útiles en el diagnós-

tico de EP agudo son alteración del patrón de eyección del VD (signo 60/60) e hipocinesia de la pared libre del VD comparada con la del ápex (signo de McConnell). La sensibilidad, la especificidad, el VPN y el VPP fueron de 100, 25, 100 y 37%, respectivamente, para el signo 60/60 y de 100, 19, 100 y 35% para el signo de McConnell, respectivamente.<sup>86</sup>

El ecocardiograma no se recomienda como estrategia diagnóstica de elección en pacientes hemodinámicamente estables con sospecha de EP.<sup>79</sup> En pacientes con alto riesgo de EP en estado de choque o hipotensión, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el EP como causa de la inestabilidad hemodinámica.

El ecocardiograma es de utilidad para descartar otras causas de inestabilidad hemodinámica, como taponamiento cardíaco, disfunción valvular aguda, infarto agudo del miocardio e hipovolemia.

## PRONÓSTICO

La estratificación de los pacientes de acuerdo con los factores de predisposición para ETV permite identificar a los enfermos con base en la posibilidad de EP y el riesgo de mortalidad. Por otra parte, las manifestaciones clínicas y los estudios de imagen no sólo son de utilidad diagnóstica, sino también de pronóstico.

El desarrollo de hipotensión y el estado de choque son factores de riesgo de mortalidad temprana en pacientes con EP. El estudio ICOPER (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) demostró que los pacientes que cursaron con hipotensión presentaron una tasa de muerte de 52.4 vs. 14.7% en pacientes normotensos.<sup>87</sup> La presencia de síncope y el paro cardíaco son marcadores de mal pronóstico en los pacientes con EP. La inmovilización, las enfermedades cardíaca y respiratoria, y el cáncer son factores de muerte en los pacientes con EP.<sup>88</sup>

La determinación de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo (VD/VI) evalúa las dimensiones de estas cavidades e infiere de manera indirecta el grado de disfunción del VD. Una relación VD/VI > 1 tiene un VPP de 10% respecto a la mortalidad a 30 días en pacientes con EP. En la combinación de la relación VD/VI > 1 más un índice de obstrucción vascular de 40% por TC el VPP incrementa a 18.8% para mortalidad a tres meses. El VP de una relación VD/VI < 1 es de 100%.<sup>89</sup> El riesgo relativo de muerte a los 30 días con una relación VD/VI > 0.9 es de 5.17 (IC 95%, 1.63 a 16.35, p: 0.005).<sup>90</sup>

El grado de disfunción ventricular está asociado al estiramiento miocárdico con la consecuente liberación del péptido natriurético cerebral (BNP: *brain natriuretic peptide*). Está demostrado que en el EP los niveles de BNP y N-terminal

pro-BNP están incrementados y reflejan el grado de disfunción ventricular derecha y del compromiso hemodinámico.<sup>91-94</sup> El incremento del BNP y el N-terminal pro-BNP se relacionan con mal pronóstico, con VPP bajo (12.26%). Por otra parte, los niveles bajos se asocian con buen pronóstico en relación con las complicaciones y la mortalidad (VPN 94 a 100%).<sup>92,95-99</sup>

Otros marcadores de disfunción miocárdica son ingurgitación yugular, insuficiencia tricuspídea y ritmo de galope del VD. Los signos electrocardiográficos de estiramiento miocárdico: inversión de la onda T en V1-V4, patrón QR en V1, la tríada S1Q3T3, bloqueo incompleto o completo de rama derecha, son útiles pero con baja sensibilidad.<sup>100-102</sup>

Diversos estudios han reportado incremento de las troponinas en pacientes con EP, lo cual se asocia a mal pronóstico.<sup>103</sup> La troponina T positiva se relaciona con una mortalidad hospitalaria de 44 vs. 3% con troponina T negativa (OR 15.2, IC 95% 1.2 a 190.4).<sup>104</sup> La elevación de la troponinas incrementa 3.5 veces el riesgo de muerte a los tres meses por cualquier causa.<sup>105</sup>

Los niveles altos de proteína fijadora de ácidos grasos tipo cardiaco (H-FABP: *heart type fatty acid binding protein*) son un marcador temprano de lesión miocárdica. La H-FABP > 6 ng/mL tiene VPP y VPN de 23 a 37 y de 96 a 100%, respectivamente, para mortalidad temprana asociada a EP.<sup>106,107</sup>

Los datos ecocardiográficos de disfunción del VD se asocian con incremento de la mortalidad en pacientes con EP.<sup>80,108-109</sup> La hipocinesia y la dilatación del VD son un predictor de mortalidad independiente a los 30 días en pacientes hemodinámicamente estables.<sup>110,111</sup>

Los marcadores de lesión y disfunción VD tienen un VPN alto. Por lo tanto, la ausencia de disfunción del VD y los niveles normales de troponina permiten identificar a los pacientes para su egreso temprano y tratamiento externo. Los pacientes hemodinámicamente estables con lesión o disfunción del VD deben ser hospitalizados.<sup>52</sup>

## TRATAMIENTO

El objetivo primario del tratamiento es la restauración del flujo de las arterias pulmonares ocluidas y la prevención de eventos potencialmente fatales.

### Soporte hemodinámico y respiratorio

La falla aguda del VD es secundaria a una caída del gasto cardiaco, siendo la principal causa de muerte en los pacientes con alto riesgo de EP. Por lo tanto, el tratamiento de soporte es de vital importancia en pacientes con EP y falla del VD.

Los estudios experimentales indican que la reanimación agresiva con volumen puede deteriorar la función del VD por sobreestiramiento mecánico o mecanismo reflejos (o ambos) que deprimen la contractilidad.<sup>112</sup> Mercat<sup>113</sup> observó un incremento del índice cardiaco (IC) de 1.6 a 2 L/min/m<sup>2</sup> posterior a la administración de 500 mL de coloide en pacientes normotensos con EP agudo y bajo IC. Por lo tanto, la reanimación moderada puede ser de utilidad para incrementar el IC en pacientes con EP, con bajo IC y normotensos.

El isoproterenol es un fármaco inotrópico que induce vasodilatación pulmonar, pero este efecto benéfico es superado por la vasodilatación periférica, resultando en hipotensión que puede condicionar disminución de la perfusión e isquemia del VD.<sup>114</sup> La dobutamina mejora el gasto cardiaco, el transporte de oxígeno y la oxigenación tisular al mantener la PaO<sub>2</sub>.<sup>115</sup>

Los vasodilatadores pueden disminuir la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. El óxido nítrico puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio de gases en pacientes con EP.<sup>116-117</sup>

Los estudios experimentales sugieren que el levosimendan puede restaurar la función ventricular derecha y la presión arterial pulmonar en el EP agudo como resultado de su efecto vasodilatador pulmonar e inotrópico positivo.<sup>118</sup> Existen estudios experimentales con el uso de antagonistas de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en EP. Los antagonistas de los receptores de endotelina atenúan la gravedad de la hipertensión pulmonar.<sup>119,120</sup> La infusión de sildenafil también atenúa el incremento de la presión arterial pulmonar en pacientes con EP.<sup>121,122</sup>

La hipoxemia y la hipocapnia son frecuentes en los pacientes con EP. La hipoxemia mejora con oxígeno suplementario y en pocos casos requiere ventilación mecánica. El consumo de oxígeno debe ser minimizado y reducir factores como fiebre y agitación; en casos de insuficiencia respiratoria hay que instituir la ventilación mecánica. Se recomienda la utilización de volúmenes corrientes bajos (6 mL/kg) y presión *plateau* < 30 cmH<sub>2</sub>O.<sup>123</sup>

## Trombólisis

Los agentes trombolíticos activan el plasminógeno para formar plasmina, con lo que aceleran la lisis del trombo. Estos fármacos han sido utilizados en una amplia variedad de trastornos tromboticos incluyendo infarto agudo del miocardio, EP y TVP.

El impacto de la terapia trombolítica comparado con la anticoagulación sola ha sido estudiado en detalle. La evidencia sugiere que la terapia trombolítica acelera la lisis del coágulo y está asociada con beneficios a corto plazo, pero no ha demostrado que disminuya la mortalidad.

**Cuadro 5–7. Indicaciones de trombólisis en pacientes con embolismo pulmonar confirmado**

---

Hipotensión persistente (PAS < 90 mmHg o caída súbita de la PAS  $\geq$  40 mmHg de la basal)  
Hipoxemia grave  
Defectos de perfusión en el GV/P  
Émbolo extenso por angio–TC  
Disfunción del VD  
Coágulo libre en la aurícula derecha o trombo ventricular  
Foramen oval permeable

---

PAS: presión arterial sistólica; GV/P: gammagrama ventilatorio/perfusorio; angio–TC: angiografía por tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

Actualmente no existen estudios clínicos que demuestren que la terapia trombolítica seguida de anticoagulación confiera mayor beneficio en cuanto a mortalidad que la anticoagulación sola.<sup>124–126</sup> Sin embargo, a nivel hemodinámico mejora la presión arterial pulmonar, la función del VD y la perfusión pulmonar.<sup>127–130</sup> La terapia trombolítica debe ser indicada en pacientes con EP confirmado, porque los efectos adversos pueden ser graves (cuadro 5–7).<sup>131–136</sup> De las situaciones mencionadas, la hipotensión persistente es ampliamente aceptada como indicación para trombólisis.<sup>137–139</sup>

Las contraindicaciones de la terapia trombolítica dependen de la fuerza de la indicación; ante todo se tiene que evaluar el riesgo–beneficio de la trombólisis de manera individual (cuadro 5–8).

## AGENTES TROMBOLÍTICOS

Los agentes trombolíticos más ampliamente estudiados para el tratamiento del EP agudo son la estreptocinasa (EK), el activador tisular del plasminógeno recombinante (ATPr, alteplasa) y la urocinasa humana recombinante (UKHr).

### Estreptocinasa

La EK es un polipéptido derivado del cultivo del *Streptococcus* beta–hemolítico. La EK se une al plasminógeno formando una enzima que activa la plasmina.<sup>140–141</sup> De los trombolíticos es el más barato, pero comúnmente se asocia con efectos adversos, incluyendo reacción alérgica e hipotensión.

**Dosis:** administrar 250 000 U intravenoso en bolo inicial de 30 min y posteriormente en infusión continua a 100 000 U/h por 12 a 24 h.

### Cuadro 5–8. Contraindicaciones de la terapia trombolítica

#### Absolutas

- Antecedente de evento vascular cerebral hemorrágico
- Evento vascular cerebral isquémico en los últimos 6 meses
- Neoplasia o lesión del sistema nervioso central
- Trauma o cirugía intracraneal reciente (< 2 meses)
- Sangrado gastrointestinal en el último mes
- Sangrado identificado

#### Relativas

- Diátesis hemorrágica
- Terapia anticoagulante oral
- Punciones no comprensibles
- Embarazo o posparto en la primera semana
- Reanimación traumática
- Hipertensión grave descontrolada (PAS > 200 mmHg o PAD > 110 mmHg)
- Evento vascular cerebral isquémico en los últimos 2 meses
- Cirugía previa (últimos 10 días)
- Trombocitopenia (< 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>)
- Enfermedad hepática avanzada
- Endocarditis infecciosa
- Úlcera péptica activa

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

**Recomendación:** monitoreo estrecho por el riesgo de hipotensión, choque anafiláctico, asma y reacción alérgica. Los efectos adversos leves pueden responder favorablemente con la disminución de la dosis de infusión.

### Activador tisular del plasminógeno recombinante

El ATPr es producido naturalmente por diversos tejidos, incluyendo las células endoteliales. El ATPr se une a la fibrina, incrementando la afinidad por el plasminógeno, e intensifica su activación.<sup>140,142,143</sup> El ATPr es más caro que la EK, pero la mayoría de los médicos están a su favor porque el tiempo de infusión es corto (dos horas) y no se asocia con reacciones alérgicas ni hipotensión.<sup>144</sup>

**Dosis:** administrar 100 mg intravenoso durante dos horas, evaluar bolo a razón de 0.6 mg/kg durante 15 min (no exceder de 50 mg).

### Urocinasa humana recombinante

La UKhr es un activador del plasminógeno normalmente presente en la orina. Es el principal activador de la fibrinólisis a nivel extravascular.

**Dosis:** administrar 4 400 U/kg intravenosas en bolo inicial de 10 min y posteriormente en infusión continua de 4 400 U/kg/h por 12 a 24 h.

## RECOMENDACIONES GENERALES

La terapia trombolítica debe administrarse vía endovenosa, sin necesidad de catéter central, y la terapia anticoagulante se debe discontinuar durante la infusión del trombolítico.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se debe medir al término de la infusión del trombolítico. La administración de heparina deberá iniciarse si los niveles de TTPa son menores de dos veces el valor superior normal. Si el TTPa excede este valor, la determinación deberá repetirse cada cuatro horas hasta que el valor sea menor de dos veces el valor superior normal, momento en el cual deberá iniciarse la heparina.

Las pruebas de coagulación no son necesarias durante la infusión del agente trombolítico, ya que las dosis de estos fármacos son fijas. Una excepción es la medición del tiempo de trombina, que debe medirse cada cuatro horas después de iniciar la infusión de EK, ya que la presencia de anticuerpos puede alterar esta prueba.

La infusión en bolo del agente trombolítico se asocia a mayor efectividad, sin incremento del riesgo de sangrado.<sup>145,146</sup> No se recomienda la infusión directa a la arteria pulmonar vía catéter arterial pulmonar, ya que no existe evidencia de que la infusión arterial intrapulmonar confiera mayor beneficio que la infusión venosa periférica.<sup>147-151</sup>

## Efectos adversos

El sangrado es el efecto adverso más común asociado a trombólisis. El sangrado ocurre con más frecuencia en los sitios de punción, como la arteriografía pulmonar o la línea arterial.<sup>152</sup>

Los predictores independientes de sangrado mayor son:

- a. Administración de catecolaminas para el manejo de la hipotensión arterial sistémica (OR 115, IC 95% 9.4 a 1411).
- b. Malignidad (OR 16, IC 95% 3.2 a 80).
- c. Diabetes mellitus (OR 9.6, IC 95% 1.7 a 54).
- d. Elevación del INR (OR 6, IC 95% 1.5 a 22).

La complicación más devastadora asociada con la terapia trombolítica es la hemorragia intracerebral.<sup>153</sup>

## Embolectomía pulmonar vía quirúrgica

Tradicionalmente la embolectomía pulmonar se reserva para pacientes con EP que requieren reanimación cardiopulmonar, así como también para pacientes con contraindicaciones o respuesta inadecuada al tratamiento trombolítico, foramen oval permeable y trombo intracardiaco.<sup>154,155</sup> La mortalidad en pacientes con disfunción del VD pero sin choque grave sometidos a embolectomía es de 6 a 8%.<sup>154,156,157</sup>

## Embolectomía y fragmentación vía catéter percutáneo

La técnica percutánea para abrir una oclusión parcial del tronco de la pulmonar o una rama pulmonar principal puede salvar la vida en situaciones críticas de alto riesgo para EP.<sup>158,159</sup> La evidencia científica es limitada; se recomienda su utilización como alternativa a la trombólisis en pacientes con contraindicaciones absolutas o como terapia adjunta cuando la trombólisis haya fallado o como alternativa a la cirugía si no hay acceso inmediato a *bypass* cardiopulmonar.<sup>160</sup>

## Anticoagulación

La anticoagulación tiene un papel fundamental en el tratamiento del EP. El objetivo del tratamiento es prevenir la muerte y los eventos recurrentes con una tasa aceptable de sangrado.

Una anticoagulación rápida sólo puede ser llevada a cabo con la administración de anticoagulantes parenterales, como la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux.<sup>161</sup> El tratamiento con anticoagulantes parenterales deberá continuarse con la administración de antagonistas de la vitamina K.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con EP tiene como objetivo la prevención de ETV recurrente fatal y no fatal. Los antagonistas de la vitamina K son los fármacos de elección en la mayoría de los casos; la heparina de bajo peso molecular es una alternativa eficaz y segura en los pacientes con cáncer. El objetivo es mantener un INR de 2.5 (rango de 2 a 3).

## CONCLUSIONES

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad clínica frecuente no sólo en los pacientes de origen médico, sino también en los pacientes sometidos a un

procedimiento quirúrgico. El embolismo pulmonar es la manifestación más grave y en la mayoría de los casos es consecuencia de la trombosis venosa profunda, considerada una emergencia cardiovascular manifestada por compromiso hemodinámico y respiratorio. Por lo tanto, requiere detección y manejo oportunos para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente quirúrgico. Es por ello que todo paciente que se vaya a someter a un evento quirúrgico deberá ser evaluado para determinar su riesgo tromboembólico durante la valoración preanestésica e implementar las medidas farmacológicas y no farmacológicas necesarias para disminuir el riesgo y la incidencia de esta frecuente y letal enfermedad.

## REFERENCIAS

1. **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G et al.:** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
2. **Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R:** Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223–225.
3. **Dalen JE:** Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440–1456.
4. **Kearon C:** Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:22–30.
5. **Sandler DA, Martin JF:** Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203–205.
6. **Murin S, Romano PS, White RH:** Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407–414.
7. **Stein PD, Kayali F, Olson RE:** Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199.
8. **Stein PD, Beemath A, Olson RE:** Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;95:1525–1526.
9. **Dalen JE, Alpert JS:** Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259–270.
10. **Nordstrom M, Lindblad B:** Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998;106:378–384.
11. **Oger E:** Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
12. **Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre GJ et al.:** Tromboembolia pulmonar en un periodo de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7–11.
13. **Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, Palomar A, Pulido T et al.:** PAC Cardio-I. Tromboembolia pulmonar aguda. Sociedad Mexicana de Cardiología, 1998:7–9.
14. **Virchow RLK:** *Cellular pathology*. Ed. especial, 1859. Londres, John Churchill, 1978: 204–207.
15. **Virchow RLK:** *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Medinger Sohn & Company, 1856.
16. **Geno JL:** Pathophysiology of venous thrombosis and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. *Cardiol Clin* 2008;26:203–219.
17. **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A et al.:** Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991;115:591–595.

18. **Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian MA, Brett J et al.:** Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest* 1990;85:1090–1098.
19. **Prins MH, Hirsh J:** A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1991;151:1721–1731.
20. **Dittman WA, Majerus PW:** Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. *Blood* 1990;75:329–336.
21. **Esmon CT:** The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987;235:1348–1352.
22. **Wiman B, Ljungberg B, Chmielewska J, Urdén G, Blomback M et al.:** The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1985;105:265–270.
23. **Bauer KA, Kass BL, Ten Cate H, Hawiger JJ, Rosenberg RD:** Factor IX is activated *in vivo* by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990;76:731–736.
24. **Stewart GJ, Ritchie WG, Lynch PR.** Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. *Am J Pathol* 1974;74:507–532.
25. **Gordon SG, Franks JJ, Lewis B.** Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res* 1975;6:127–137.
26. **Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, Bauer K:** Brief report: variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an arg→gln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994;331:1559–1562.
27. **Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG et al.:** Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–380.
28. **Caples SM, Gami AS, Somers VK:** Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187–197.
29. **Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK:** Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–1914.
30. **Von Kanel R, Dimsdale JE:** Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956–1967.
31. **Quan SF, Gersh BJ:** Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951–957.
32. **McNicholas WT, Bonsignore MR:** Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–178.
33. **Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, Friedman N, Bustami R:** Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. *Sleep* 2010;33:1069–1074.
34. **Riedel M:** Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004;80:309–319.
35. **Riedel M:** Pulmonary embolic disease. En: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U et al. (eds.): *Respiratory medicine*. Londres, Saunders, 2003:1711–1758.
36. **Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M et al.:** Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005.
37. **Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G et al.:** Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864–871.
38. **Stein PD, Henry JW:** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.

39. **Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M:** Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33–38.
40. **Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC:** Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78–81.
41. **Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J et al.:** Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807–809.
42. **Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C et al.:** Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843–848.
43. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C et al.:** Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D–dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
44. **Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A:** Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92–97.
45. **Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K et al.:** Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D–dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
46. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF et al.:** Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D–dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.
47. **Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I et al.:** Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29:399–404.
48. **Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR:** Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D–dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;94:206–210.
49. **Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM et al.:** An evaluation of D–dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821.
50. **Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sánchez O, Aujesky D et al.:** Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.
51. **Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF et al.:** Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007;242:15–21.
52. **Agnelli G, Becattini C:** Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010:1–9.
53. **Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R et al.:** Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–195.
54. **Stein PD, Hull RD, Patel KC et al.:** D–dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
55. **Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH et al.:** Diagnostic accuracy of D–dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296–304.
56. **Perrier A, Roy PM, Sánchez O, Le Gal G, Meyer G et al.:** Multidetector row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–1768.

57. **Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I et al.:** Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291–299.
58. **Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO et al.:** Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365–1370.
59. **Chaboz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P:** TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150–152.
60. **Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S et al.:** D-Dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. *Thromb Res* 1995;80:89–92.
61. **Sevitt S, Gallaher N:** Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475–489.
62. **Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE et al.:** Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891–899.
63. **Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J:** The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044–1049.
64. **Perrier A, Bounameaux H:** Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243–245.
65. **Le Gal G, Righini M, Sánchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M et al.:** A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963–966.
66. **Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW et al.:** CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol* 2007;189:1071–1076.
67. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA et al.:** Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.
68. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753–2759.
69. **Kruip MJ, Leclercq MG, van der HC, Prins MH, Buller HR:** Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941–951.
70. **Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT et al.:** Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;2:1110–1117.
71. **Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R et al.:** Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246:941–946.
72. **Mullins M, Becker D, Hagspiel KD, Philbrick JT:** The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:293–298.
73. **Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL:** Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227–232.
74. **Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF et al.:** Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88–97.

75. **Van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH et al.:** Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005;3:17–25.
76. **Winer Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD et al.:** Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004;233:806–815.
77. **Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ:** Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:587–633.
78. **Perrier A, Bounameaux H:** Acute pulmonary embolism: diagnosis. En: Peacock AJ, Rubin L (eds.): *Pulmonary circulation*. Londres, Arnold, 2004:414–428.
79. **Roy PM, Colombet I, Durieux P et al.:** Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;331:259.
80. **Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A et al.:** Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817–2822.
81. **Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L:** Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479–487.
82. **Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T et al.:** Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346–349.
83. **Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C et al.:** Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001;110:528–535.
84. **Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX et al.:** Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med* 1998;16:5–8.
85. **Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J:** Diagnostic accuracy of Doppler echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998;65:101–109.
86. **Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A et al.:** Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507–511.
87. **Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ:** Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577–582.
88. **Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R et al.:** Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711–1716.
89. **Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg Huijsmans AA, Hartmann IJ et al.:** Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798–803.
90. **Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P et al.:** Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276–3280.
91. **Kruger S, Merx MW, Graf J:** Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular

- dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:94–95.
92. **Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A et al.**: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649–653.
  93. **Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE et al.**: Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1193–1196.
  94. **Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A et al.**: Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386–1390.
  95. **Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B et al.**: Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–1578.
  96. **Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ**: Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–2547.
  97. **Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW et al.**: Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082–2084.
  98. **Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B et al.**: N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573–1579.
  99. **Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N**: Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007;382:124–128.
  100. **Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M**: QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1113–1119.
  101. **Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P et al.**: Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004;37:219–225.
  102. **Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC et al.**: Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:450–452.
  103. **Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G**: Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
  104. **Giannitsis E, Muller-Bardorff M et al.**: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–217.
  105. **Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M et al.**: The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:508–513.
  106. **Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF et al.**: Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371:117–123.
  107. **Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M et al.**: Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224–229.
  108. **Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R et al.**: Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1 416 patients. *Chest* 2008;133:358–362.
  109. **Sánchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G et al.**: Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:168–173.

110. **Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ:** Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–1781.
111. **Sánchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV et al.:** Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569–1577.
112. **Ghignone M, Girling L, Prewitt RM:** Volume expansion vs. norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating and acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:132–135.
113. **Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H:** Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540–544.
114. **Layish DT, Tapson VF:** Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218–224.
115. **Manier G, Castaing Y:** Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:130–136.
116. **Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E et al.:** Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089–1092.
117. **Moreno H Jr, Tanus Santos JE:** Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. *Anesth Analg* 1999;88:1188.
118. **Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P et al.:** Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184:1–5.
119. **Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R et al.:** Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35:1948–1954.
120. **Tanus Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr:** Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary embolism in dogs. *Chest* 2000;118:175–179.
121. **Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tudor RM, Hong SB et al.:** Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1282–1287.
122. **Dias-Junior CA:** The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2006;32:1284.
123. **Souza Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, Moreno H Jr, Evora PR et al.:** Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2005;524:126–131.
124. **Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ:** Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):S548–S553.
125. **Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard CB, Marrash CR et al.:** Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660–1667.
126. **Goldhaber SZ et al.:** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
127. **Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T:** Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004437.
128. **Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H et al.:** Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:966–970.
129. **Sharma GVRK, Burseson VA, Sasahara AA:** Effect of thrombolytic therapy on pulmo-

- nary–capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303:842–845.
130. **Come PC:** Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992;101:151–162.
  131. **Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA:** Long–term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease (condensado). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:65A.
  132. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301–1336.
  133. **Dalen JE:** The uncertain role of thrombolytic therapy in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2521–2523.
  134. **Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg J, Morris T et al.:** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561–578.
  135. **Goldhaber SZ:** Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107:45–51.
  136. **Goldhaber SZ:** Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J Suppl* 2002;35: 22–27.
  137. **Goldhaber SZ:** Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691–700.
  138. **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE et al.:** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008;133:454–445.
  139. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: a national cooperative study. *Circulation* 1973; 47:III1–III108.
  140. **Goldhaber SZ:** Thrombolysis in pulmonary embolism: a large–scale clinical trial is overdue. *Circulation* 2001;104:2876–2878.
  141. **Anderson HV, Willerson JT:** Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:703–709.
  142. **Marder VJ, Sherry S:** Thrombolytic therapy: current status (1). *N Engl J Med* 1988;318: 1512–1520.
  143. **Van Zonneveld AJ, Veerman H:** Autonomous functions of structural domains on human tissue–type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4670–4674.
  144. **Kalyan NK, Lee SJ, Wilhelm J, Fu KP, Hum WT et al.:** Structure–function analysis with tissue–type plasminogen activator: effect of deletion of NH<sub>2</sub>–terminal domains on its biochemical and biological properties. *J Biol Chem* 1988;263:3971–3978.
  145. **Califf RM, White HD, van de Werk F, Sadowski Z, Armstrong P et al.,** por los GUSTO–I Investigators: One–year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO–I) Trial. *Circulation* 1996;94:1233–1238.
  146. **Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J et al.:** A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473–1479.
  147. **Meneveau N, Schiele F, Metz D et al.:** Comparative efficacy of a two–hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one–year follow–up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057–1063.
  148. **Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Lesser BA:** Treatment of massive acute pulmonary embolism. The use of low doses of intrapulmonary arterial streptokinase combined with full doses of systemic heparin. *Chest* 1988;93:234–240.
  149. **Barberena J:** Intraarterial infusion of urokinase in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: preliminary observations. *Am J Roentgenol* 1983;140:883–886.

150. **Schwarz F, Stehr H, Zimmerman R, Manthey J, Kubler W:** Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 1985;71:117–123.
151. The UKEP study: Multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987;8:2–10.
152. **Verstraete MI, Miller GAH, Bounameau H, Charbonnier B, Colle JP et al.:** Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77:353–360.
153. **Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H:** Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:472–477.
154. **Gore JM:** Prevention of severe neurologic events in the thrombolytic era. *Chest* 1992;101:124–130.
155. **Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier Petit K et al.:** Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043–1050.
156. **Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ et al.:** Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004;77:819–823.
157. **Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF et al.:** Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1018–1023.
158. **Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ:** Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416–1419.
159. **Brady AJ, Crake T, Oakley CM:** Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991;338:1186–1189.
160. **Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H:** Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:655–658.
161. **Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH et al.:** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401–428.

---

## Síndrome de obesidad hipoventilación y síndrome de apnea obstructiva del sueño

---

*Jorge Ureña Lagunas, María Elena Romero Ibargüengoitia*

---

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de obesidad hipoventilación (SOH) consiste en una combinación de obesidad e hipercapnia crónica acompañada de trastornos respiratorios del sueño. El constante incremento en la prevalencia de obesidad en la sociedad industrializada ha generado un drástico incremento en esta patología, que a su vez ha incrementado los gastos de atención en pacientes obesos, deteriorando su calidad de vida e incrementando los riesgos de desarrollar complicaciones como hipertensión pulmonar y muerte temprana de origen cardiovascular.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por episodios repetitivos de cese del flujo aéreo (apnea) o disminución del flujo aéreo (hipopnea), secundario a una alteración de la ventilación de la vía aérea durante el sueño.

Se estima que 9% de los hombres y 4% de las mujeres de mediana edad tienen apnea obstructiva del sueño que va de moderada a severa. Como resultado hay fragmentación del sueño, hipoxemia, hipoventilación y activación del sistema nervioso simpático.

Existe evidencia de que esta patología puede ser un factor de riesgo y agente causal de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, falla cardíaca y alteraciones metabólicas.

Existe cada vez más evidencia del importante papel que desempeña este síndrome en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares y trombóticas, los procesos de inflamación y el metabolismo.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Descrita en detalle desde 1955, esta afección cuenta con una serie de manifestaciones que la llevaron a ser popularizada como síndrome de Pickwick, en relación con un personaje de una novela de Charles Dickens. La manifestación cardinal de esta patología es la obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, hipoventilación alveolar crónica que conduce a hipercapnia diurna e hipoxemia y trastornos respiratorios del sueño que involucran tanto al SAOS como a la hipoventilación del sueño.

Es frecuente que se utilice el término “síndrome de apnea obstructiva del sueño” como equivalente de síndrome de obesidad hipoventilación (cuadro 6–1); sin embargo, es necesario aclarar que si bien cerca de 90% de los pacientes con SOH presentan también SAOS, un importante 10% no están asociados con esta última alteración.<sup>2</sup> Al contrario, se ha identificado un gran número de patologías asociadas a SAOS en ausencia de obesidad, como alteraciones de la vía aérea superior por trastornos craneofaciales, obstrucción nasal, tonsilitis o padecimientos de origen central, como la apnea central del sueño.

Se define la apnea como el cese de flujo aéreo durante por lo menos 10 seg. La hipopnea ocurre cuando:

1. Hay un descenso de 30% del flujo aéreo basal por lo menos durante 10 seg con una desaturación de oxígeno de 4% basal.
2. Existe un mínimo de 50% del flujo aéreo durante 10 seg con 3% de desaturación de oxígeno. La severidad de la apnea se define a través del índice apnea–hipopnea (IAH), que es el número de apneas más hipopneas por hora durante el sueño (cuadro 6–2).

### Cuadro 6–1. Criterios diagnósticos del síndrome de obesidad hipoventilación

1. Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
2. Alteración de los gases en sangre
  - Hipercapnia diurna (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg)
  - Hipoxemia crónica (PaCO<sub>2</sub> < 70 mmHg)
3. Trastornos respiratorios del sueño
  - Apnea obstructiva del sueño (índice apnea–hipopnea [IAH] > 5)
  - Hipoventilación del sueño (incremento de PaCO<sub>2</sub> durante el sueño en 10 mmHg o hipoxemia significativa durante el sueño que no pueda ser explicado por apnea obstructiva o hipopnea (IAH < 5))
4. Exclusión de otros trastornos que expliquen la hipercapnia crónica (enfermedad pulmonar intersticial crónica, trastornos de la pared del tórax, hipotiroidismo severo, trastornos neuromusculares, síndrome de hipoventilación central congénita)

IMC: índice de masa corporal; IAH: índice apnea–hipopnea.

**Cuadro 6–2. Investigación de la apnea obstructiva del sueño**

Síntomas y signos clínicos que sugieran la posibilidad de apnea obstructiva del sueño.

1. Características físicas de predisposición
  - a. IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>
  - b. Circunferencia de cuello > 43 cm en hombres y 40 cm en mujeres
  - c. Anormalidades craneofaciales que afecten la vía aérea
  - d. Tonsilitis que se toquen o casi toquen la línea media
2. Historia de aparente obstrucción de vía aérea durante el sueño (dos o más de los siguientes se encuentran presentes; si el paciente vive solo o no existe otra persona que lo observe durante el sueño sólo uno de los siguientes es necesario)
  - a. Ronquidos (escuchados incluso a través de la puerta cerrada)
  - b. Ronquidos frecuentes
  - c. Pausas observadas durante el sueño
  - d. Despertares durante el sueño con sensación de ahogo
  - e. Agitación frecuente durante el sueño
  - f. Vocalización frecuente durante el sueño\*
  - g. Sueño no reparador, dificultad respiratoria o esfuerzos respiratorios durante el sueño (reportado por los padres)
3. Somnolencia (uno o más de los siguientes factores están presentes)
  - a. Somnolencia frecuente o fatiga a pesar de un “sueño adecuado”
  - b. Se duerme fácil en ambientes no estimulantes (mirando televisión, leyendo, conduciendo) a pesar de un “sueño adecuado”
  - c. Padres o maestros comentan que el niño parece somnoliento durante el día, se distrae con facilidad, se encuentra demasiado agresivo o tiene dificultades para concentrarse
  - d. Los niños tienen dificultades frecuentes para despertarse a la hora convencional

Si el paciente tiene signos o síntomas en dos o más de las categorías arriba descritas existe una significativa probabilidad. La severidad de la apnea deberá ser determinada por los estudios del sueño. Si los estudios del sueño no se encuentran disponibles, el paciente debe ser tratado pensando que tiene un cuadro moderado de apnea obstructiva, a menos que alguno de los puntos descritos se encuentre severamente anormal en cuyo caso se manejará el paciente como un cuadro severo de apnea del sueño.

Las respuestas se solicitarán en una escala de 5 puntos. **Fuertemente de acuerdo: 5 puntos; de acuerdo: 4 puntos; dudoso: 3 puntos; en desacuerdo: 2 puntos; fuertemente en desacuerdo 1 punto**

Severidad de la SAOS	IAH de adultos	IAH pediátrico
Ausente	0 a 5	0
SAOS leve	6 a 20	1 a 5
SAOS moderado	21 a 40	6 a 10
SAOS grave	> 40	> 10

\* Ítems en paréntesis aplican para pacientes pediátricos. IMC: índice de masa corporal; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IAH: índice apnea-hipopnea.

Se define el SAOS leve por un IAH de 5 a 15 por hora, el moderado de 15 a 30 eventos y el severo con más de 30 eventos por hora. El síndrome de apnea obstructiva del sueño incluye tanto la apnea central, caracterizada por la pérdida del estímulo respiratorio con ciclos repetitivos de hiperventilación que disminuyen el dióxido de carbono, como la pérdida del tono de la vía aérea superior en el

sueño. Inicia el proceso de apnea obstructiva un incremento en la resistencia de la vía aérea y una tendencia al colapso de ésta, así como la reducción del espacio faríngeo. Un estado de hipoxia e hipercapnia incrementa la actividad simpática que reanuda la respiración, contribuyendo a la patología cardiovascular observada en el SAOS. La coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en presencia de SAOS se ha definido como síndrome de sobreposición. Estos casos, que se han reportado tan altos como de 10 a 15% del total de pacientes con SAOS,<sup>2</sup> a diferencia del paciente con únicamente SAOS, cuentan con patrones de tipo obstructivo en la espirometría, y es aún mayor la predisposición a complicaciones resultado de hipoxemia, hipercapnia o hipertensión pulmonar.

Otras alteraciones del patrón respiratorio han sido asociadas con mutaciones específicas sobre el gen PHOX2B.<sup>3,4</sup> Su presentación en recién nacidos junto con la disregulación autonómica se define como síndrome de apnea central del sueño.

## EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente muchos consideran la obesidad como una epidemia mundial y un problema de salud pública emergente.<sup>1</sup> En la población mexicana se ha estimado que entre 65 y 80% de la población tiene un índice de masa corporal mayor de 25, y que 24.2% de hombres y 34.5% de mujeres mayores de 20 años de edad sufren de obesidad.<sup>8,9</sup>

Aun cuando la prevalencia de SOH es mayor en los hombres no existe una clara diferenciación entre los sexos para el caso del SAOS; tampoco se ha observado una predisposición racial o por etnias. Sin embargo, debido a las variaciones cefalométricas, el SOH asociado con SAOS se presenta con menor IMC en los asiáticos que en la población caucásica.<sup>8,9</sup>

De acuerdo con estadísticas estadounidenses se estima que 31% de los pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> tienen hipercapnia sin otra explicación<sup>10</sup> y que cerca de la mitad de los pacientes con obesidad grave (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) tienen SAOS, y de 10 a 20% de éstos tienen SOH.<sup>6,7</sup> Se piensa que la prevalencia de SOH en subpoblación con obesidad extrema puede ser mayor.

## FISIOPATOLOGÍA

La acumulación de tejido graso conlleva a un deterioro importante de la función respiratoria. Entre los principales indicadores el IMC ha mostrado mayor correlación con el riesgo de desarrollar SOH.<sup>11</sup> El incremento del IMC se ha asociado

con una disminución lineal en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), la capacidad vital forzada (CVF), la capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratorio. El efecto de la grasa en la pared del tórax y el diafragma puede manifestarse como un patrón restrictivo clínicamente significativo (CPT < 85% del predicho) en pacientes con únicamente obesidad extrema.<sup>10</sup>

Comparado con pacientes con grados similares de obesidad, el paciente con SOH muestra un aumento en la resistencia de la vía aérea superior durante el decúbito y cuenta con presiones inspiratorias y espiratorias máximas menores, que han sido atribuidas a la debilidad y limitación de los músculos respiratorios, así como a una pérdida importante de la distensibilidad.

Existen diferencias importantes en la fisiopatología entre el paciente con SOH y el paciente con únicamente obesidad o SAOS; sin embargo, aquéllas pueden resumirse en cuatro aspectos fundamentales:

1. La sobrecarga impuesta al sistema respiratorio por la resistencia de la vía aérea.
2. Una respuesta central alterada a la hipoxemia o a la hipercapnia crónica.
3. La presencia de trastornos respiratorios del sueño.
4. Una respuesta neurohumoral deteriorada (resistencia a la leptina).

Las alteraciones de la mecánica respiratoria resultado del acúmulo de grasa pueden llevar a una disminución de hasta 50% de la elasticidad pulmonar; como resultado de esto el paciente con obesidad mórbida podría llegar a emplear hasta 15% de su consumo de oxígeno en el trabajo respiratorio comparado con 3% en el caso de pacientes no obesos.<sup>12</sup>

El hecho de que sólo un tercio de los pacientes con obesidad extrema desarrollen hipercapnia lleva a cuestionarse sobre la existencia de factores determinantes independientes de la obesidad, y que en parte han sido atribuidos a alteraciones de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia por desajustes en los centros quimiorreceptores neurales.

Los factores tanto genéticos como endocrinos también han mostrado tener una participación importante. La leptina, un producto específico derivado del adipocito, contribuye a la disminución del consumo calórico y a la regulación del gasto energético. Estudios realizados en ratones carentes del gen productor de leptina mostraron en la respuesta ventilatoria alteraciones similares a las de los pacientes con SOH, de manera independiente a la ganancia de peso. El empleo de leptina exógena en estos ratones mostró incrementos en la proporción de cadenas pesadas de miosina tipo I por sobre las de tipo II, que le confieren una mayor resistencia diafragmática a la fatiga.<sup>13</sup>

La presencia de niveles elevados de leptina en los pacientes con SOH, en comparación con los pacientes eucápnicos, sugiere el fenómeno de resistencia a la

leptina más que una deficiencia de la misma, lo que la descarta para su empleo como modalidad terapéutica; sin embargo, un porcentaje pequeño de pacientes con SOH en ausencia de SAOS muestran niveles bajos de ésta y una mejoría una vez iniciada la terapia efectiva con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés) y la quimiosensibilidad al CO<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

Por último, los trastornos respiratorios del sueño en el paciente con SOH se pueden presentar como apnea obstructiva del sueño, hipoventilación obstructiva o hipoventilación central. La deficiente eliminación de CO<sub>2</sub> conlleva a una elevación compensatoria en los niveles de bicarbonato. Si en el siguiente episodio de sueño no se logra corregir esta excesiva elevación del CO<sub>2</sub>, el equilibrio ácido-base alcanzado por el intercambio de hidrogeniones y la acumulación de bicarbonato produce desajuste en los quimiorreceptores y aumento en la tolerancia a la hipercapnia, manifestándose finalmente como hipercapnia al despertar.

### **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR**

El esfuerzo respiratorio constante contra una vía aérea ocluida en ausencia de ventilación incrementa la presión negativa intratorácica hasta -65 mmHg. Esto contribuye a inestabilidad autonómica y hemodinámica, y aumenta la presión intracardiaca, incrementando la tensión de la pared ventricular en la poscarga. Un incremento en el retorno venoso resulta en el desplazamiento del *septum* interventricular hacia la izquierda reduciendo el volumen ventricular al final de la diástole.

Las fluctuaciones frecuentes en el tono autonómico son dependientes del sueño, lo cual altera la función cardiovascular. Las oscilaciones hemodinámicas se observan en las fases 2 del sueño fisiológico de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés) (que es vago tónico) y no REM (parasimpático). El sueño REM tiene componentes fásicos y tónicos, produciendo descarga simpática que incrementa la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esta actividad se encuentra aumentada en los pacientes con SAOS haciéndolos más susceptibles a hipertensión y arritmias.

### **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO E HIPERTENSIÓN**

Se reporta que 50% de los pacientes con SAOS son hipertensos y 30% de los pacientes hipertensos tienen SAOS. La corte de sueño de Wisconsin evaluó la asociación entre SAOS e hipertensión y demostró un riesgo tres veces mayor de desarrollar hipertensión cuando el paciente tenía un IAH mayor de 15, siendo

independiente de edad, sexo, IMC y medicamentos antihipertensivos. En el estudio de salud corazón sueño, el riesgo relativo de hipertensión comparando el AHI más alto (mayor de 30/h) con el menor (5/h) fue de 1.37 (95% IC, 1.03 a 1.83,  $p = 0.0005$ ).

Se han estudiado muchos mecanismos para comprender cómo el SAOS causa hipertensión. Se sabe que la hipoxia estimula el factor de crecimiento endotelial, promueve la angiogénesis y es mediador potente de extravasación capilar. Las apneas e hipopneas frecuentes con la consiguiente hipoxia e hipercapnia ocasionan una activación quimiorrefléctica que aumenta el tono simpático elevando las catecolaminas y la actividad nerviosa de la musculatura simpática (MSNA). Se ha demostrado que el tratamiento del SAOS con CPAP disminuye los factores antes mencionados. La asociación entre SAOS e hipertensión es evidente: el séptimo reporte del Comité para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipertensión (JNC7) considera esta relación.

## **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ARRITMIA CARDIACA**

El aumento en el tono simpático se ha postulado como un mecanismo que incrementa las arritmias cardíacas. Las más frecuentemente asociadas son taquicardia ventricular y bloqueos de segundo grado, existiendo un riesgo cuatro veces mayor que en las personas sin SAOS, por lo que es de importancia primordial la fibrilación auricular. Existe evidencia de que el marcapasos auricular puede ser una alternativa a la terapia de CPAP en pacientes selectos. Garrigue y col. reportaron que un marcapasos con una frecuencia mayor de 15 latidos por minuto (lat/min) a la frecuencia cardíaca basal durante el sueño en pacientes con bradicardia sintomática, taquicardia o bradicardia, reduce el IAH en 60%. Los mecanismos propuestos son:

1. El asociado a la mitigación de la hipervagotonía nocturna y estabilización de la respiración a través de neuronas eferentes simpáticas y cardíacas.
2. A través de la mejora del gasto cardíaco y congestión pulmonar cuyo resultado disminuye el trabajo de la respiración. Aún falta más evidencia para poder recomendarlo como opción terapéutica del SAOS.

## **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO E INSUFICIENCIA CARDIACA**

Existe evidencia de asociación entre trastornos del sueño y falla cardíaca. Aunque el SAOS puede llevar a la falla cardíaca, también se puede presentar el sen-

tido inverso. La depresión de la función cardiaca con las apneas obstructivas de repetición puede llevar al remodelamiento cardiaco, al debilitamiento de los músculos cardiacos y a participar en la patogénesis de la falla cardiaca. Por otro lado, los pacientes con falla cardiaca pueden presentar respiración periódica que podría llevar al colapso de la vía aérea.

El SAOS puede llevar a la progresión de la insuficiencia cardiaca al promover un estado fisiológico de estrés en el sistema cardiovascular, en donde las desaturaciones nocturnas repetidas ocasionan elevación de la respuesta simpática e hipertensión arterial, aumento de la presión intratorácica que lleva a un *shift* del *septum* interventricular, resultando en una disminución del volumen diastólico final e incremento de la falla cardiaca. El CPAP ha comprobado que puede revertir dichos efectos; esto lo demostró el estudio canadiense de presión positiva en pacientes con apnea central y falla cardiaca, CANPAP (*The Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure*), estudio controlado multicéntrico aleatorizado de 258 pacientes con falla cardiaca y apnea central que utilizaron CPAP, mostrando mejora en la oxigenación central y en la función ventricular, así como mejoría en el ejercicio. Se ha observado una prevalencia de 25 a 40% de apnea central del sueño en los pacientes con falla cardiaca, por lo que su tratamiento oportuno puede mejorar su pronóstico. Se requieren más estudios que lo demuestren.

## **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y TROMBOSIS**

Aunque existe poca información acerca de los efectos del SAOS en la coagulación y la predisposición a enfermedad trombótica intracardiaca e intravascular, se sabe que los niveles de fibrinógeno, hematócrito, factor activador inhibitor-1, plasminógeno y la agregación plaquetaria se encuentran incrementados, por lo que es de suponerse que existe una relación causal entre estas dos entidades.

## **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO E INFLAMACIÓN**

Los mediadores de la inflamación así como las moléculas de adhesión se encuentran incrementados en el SAOS. Los modelos de cultivos celulares sometidos a hipoxia intermitente muestran una vía alterna de activación de dichos mediadores similar a la vía patológica adaptativa de la hipoxia sostenida. El modelo de isque-

mia–reperusión al que se someten estos pacientes ocasiona la generación de especies reactantes de oxígeno y disfunción endotelial. La proteína C reactiva, predictora de eventos coronarios, presenta una correlación directa con la severidad del SAOS. El factor de necrosis tumoral alfa, la citocina inflamatoria relacionada con la insulina y la aterogénesis, induce activación endotelial, aumenta las moléculas de adhesión leucocitaria y está incrementado en pacientes con SAOS.

## **SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y METABOLISMO**

### **Obesidad**

El SAOS puede ocurrir en pacientes delgados y es evidente que los cambios en el peso afectan su severidad. Es altamente probable que la obesidad contribuya etiológicamente al SAOS, pero también existe evidencia de una relación bidireccional en donde éste contribuye al empeoramiento de la obesidad. Los estudios demuestran que los pacientes recientemente diagnosticados de SAOS tienen el antecedente de un incremento significativo de peso durante el año previo al diagnóstico, siendo éste mayor al de los de pacientes obesos sin SAOS. El tratamiento del SAOS se acompaña de cambios en la distribución de grasa con o sin pérdida de peso.

### **Leptina**

La leptina producida por el tejido graso se encuentra incrementada en los pacientes obesos. Dado que inhibe el apetito y promueve la pérdida de peso, los niveles altos de leptina encontrados en los pacientes obesos sugieren una resistencia a su efecto. Los pacientes con SAOS presentan niveles más altos de leptina que los pacientes de igual índice de masa corporal sin SAOS, lo que sugiere que potencia la resistencia a la leptina, existiendo además un factor genético agregado. Los niveles incrementados de leptina podrían ser consecuencia de hipoxia e hipercapnia. En pacientes con SAOS con un IMC menor de 27 kg/m<sup>2</sup> la severidad de la hipoxemia nocturna (más que el IHA o grasa subcutánea) mostró ser un productor de leptina circulante. Los niveles altos de leptina pueden estar relacionados no sólo con el control de la respiración, sino con la activación simpática, la agregación plaquetaria y las enfermedades cardiovasculares.

### **Neuropéptido Y y grelina**

El neuropéptido Y es un péptido hipotalámico anorexigénico importante en la regulación del apetito, del balance energético y el tono simpático: se encuentra ele-

vado en los pacientes con SAOS y disminuye después del tratamiento con CPAP. La grelina, péptido producido en el estómago que regula el apetito y controla la saciedad, se encuentra elevada y disminuye desde el segundo día de tratamiento con CPAP.

## Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Se ha observado una asociación entre la resistencia a la insulina y los trastornos de la respiración durante el sueño. Ciertos estudios del sueño y el corazón, como el *Sleep Heart Health Study* (SHHS) y la corte de Wisconsin, también encontraron una asociación entre la resistencia a la insulina y el SAOS. La fisiopatología se relaciona con la fragmentación del sueño y los estados repetitivos de hipoxemia, siendo independiente de obesidad y otros componentes del síndrome metabólico. El tratamiento con CPAP restaura la sensibilidad a la insulina, inclusive en los no obesos. Aunque existe controversia sobre la utilización del CPAP para corregir la resistencia a la insulina, se requieren más estudios.

En investigaciones donde se compararon pacientes que tenían el mismo índice de masa corporal, aquellos con SAOS mostraron mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Se desconoce si el SAOS ocurre como parte de la fisiopatología del síndrome metabólico o si ésta ayuda a su desarrollo.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los signos y síntomas manifestados por los pacientes con SOH suelen ser evidentes y están presentes en la mayoría de ellos; sin embargo, el diagnóstico de esta enfermedad se suele hacer de manera tardía. Las manifestaciones más comunes que pueden encontrarse incluyen fuertes ronquidos, episodios de ahogamiento y apneas con despertares frecuentes, somnolencia diurna y cefaleas constantes.

Como efecto de la compensación es frecuente encontrar poliglobulia y bicarbonato sérico elevado en respuesta a la acidosis respiratoria crónica. El bicarbonato, además de ser una prueba sensible en la detección de este padecimiento, es un parámetro que junto con la severidad del SAOS por IAH es un marcador pronóstico confiable en la evolución del paciente.<sup>5</sup> En fases avanzadas es posible encontrar también manifestaciones de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

La exploración física destaca que se trata de un paciente obeso de aspecto plétórico, que puede sentirse somnoliento por efecto de la hipercapnia aguda o crónica, con el cuello característicamente ensanchado, la orofaringe estrecha y reforzamiento de un segundo ruido pulmonar a la auscultación cardíaca. El electrocar-

diograma puede mostrar desviación del eje a la derecha, signos de hipertrofia ventricular derecha o crecimiento auricular derecho.

Las pruebas de función respiratoria pueden mostrar un patrón restrictivo de leve a moderado y los estudios radiológicos ayudarán a descartar patologías de origen intersticial, infeccioso o mecanicoestructurales. Se deberá realizar oportunamente una polisomnografía de una noche entera o de parte de la noche con posterior ajuste de la terapia de presión positiva sobre la vía aérea.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO

Al día de hoy se cuenta con una amplia variedad de modalidades terapéuticas para el paciente con SOH; sin embargo, sólo las medidas destinadas a liberar la vía aérea y corregir la hipoxemia durante el sueño han logrado impactar en la progresión de la enfermedad. La ventilación no invasiva con presión positiva ha mostrado su eficacia en innumerables estudios<sup>17</sup> y puede emplearse mediante modalidades controladas por volumen o con mayor frecuencia por presión. La utilidad de las modalidades por volumen radica en el mejor control de los volúmenes corrientes y la posibilidad de incrementar aún más la presión en caso de enfrentarse a una resistencia mayor de la vía aérea; sin embargo, puede resultar más difícil de tolerar por el paciente virgen a tratamiento ventilatorio no invasivo. La evidencia hasta ahora es insuficiente para establecer una recomendación de uno u otro, por lo que se aconseja emplearlos basándose en la disponibilidad y la experiencia en su manejo.

La modalidad controlada por presión puede ser otorgada mediante presión positiva de dos niveles en la vía aérea (BPAP, por sus siglas en inglés) o CPAP.

La BPAP toma en consideración las fases inspiratoria y espiratoria del ciclo respiratorio, para producir una variación de la presión administrada al paciente que favorezca la fase espiratoria al aportar una presión significativamente menor durante esta fase. La modalidad CPAP se ha establecido como la terapia ventilatoria no invasiva de elección en el paciente con SOH y SAOS, por su mayor disponibilidad y facilidad para el uso crónico ambulatorio. La mayor parte de los pacientes muestran resultados similares a tres meses con el empleo de BPAP o de CPAP;<sup>23,36</sup> algunos que llegan a mostrar falla inicial a CPAP pueden tener mejoría con el inicio de la terapia BPAP y luego serán trasladados con éxito a la terapia crónica con CPAP. La obesidad extrema, la hipoxemia severa durante la polisomnografía y los altos niveles de  $p\text{CO}_2$  al despertar han demostrado ser indicadores confiables de la falla a la terapia con CPAP.<sup>23</sup>

Los resultados de la fisiopatología del paciente con SOH y SAOS incluyen una importante disminución de la carga de trabajo respiratorio a la musculatura torácica, el reajuste de los quimiosensores centrales con el empleo crónico y la rea-

apertura de segmentos pulmonares atelectásicos; disminuye las resistencias arteriales pulmonares, la sobrecarga cardíaca derecha, los niveles de hemoglobina, los reactantes de fase aguda y los marcadores proinflamatorios, y mejora los valores de gases arteriales.<sup>22</sup> De forma aguda puede corregir la hipersomnolencia, la disnea y las apneas-hipopneas durante el sueño.

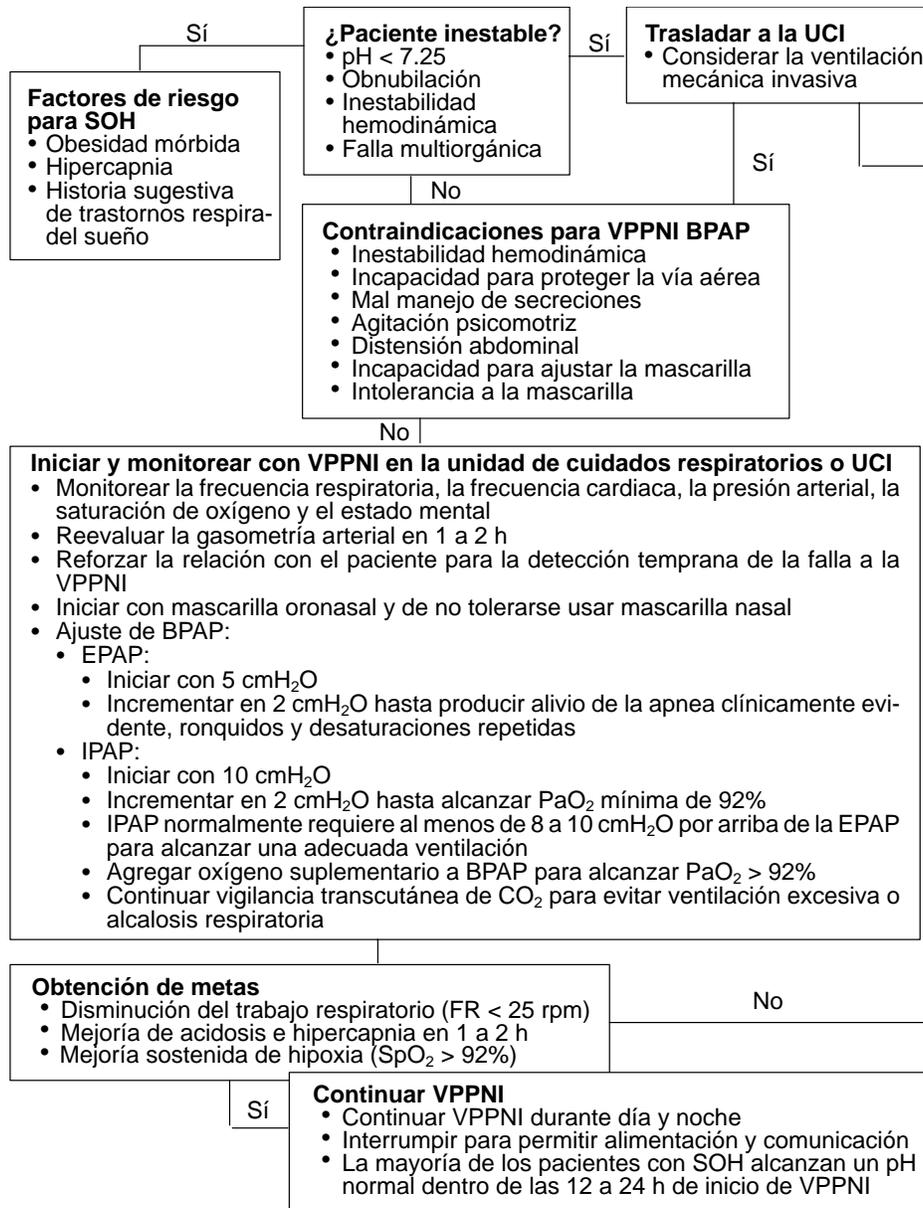
Los beneficios sobre la calidad de vida y la supervivencia con el tratamiento crónico de ventilación no invasiva se han evidenciado en numerosos estudios.<sup>17,24,25</sup> Los resultados de estudios retrospectivos demostraron la elevada mortalidad atribuida a progresión de la hipercapnia hacia el coma y la tromboembolia pulmonar masiva, donde cerca de 46% de los pacientes que rechazaban el tratamiento con ventilación no invasiva fallecían en un periodo de seguimiento de 50 meses, en contraste con los resultados actuales de estudios de seguimiento en pacientes con buen apego,<sup>25</sup> que describen probabilidades de supervivencia a 1, 2, 3 y 5 años de 97.5, 93, 88.3 y 77.3, respectivamente.<sup>21</sup>

La mejoría de la hipercapnia y la hipoxemia crónica con el empleo de ventilación mecánica no invasiva ha sido bien demostrada; sin embargo, a pesar de haberse instalado como la piedra angular del tratamiento, aún no se cuenta con guías estandarizadas para su ajuste. En la figura 6-1 se describe el algoritmo de manejo intrahospitalario del paciente con SOH.

La mayor parte de los pacientes con SOH e indicación de apoyo a la vía aérea que toleren la ventilación no invasiva podrán ser manejados con la terapia con CPAP. En caso de existir contraindicaciones para el empleo de ventilación no invasiva o tratándose de un paciente inestable se deberá considerar su manejo en unidad de cuidados intensivos bajo ventilación invasiva o traqueostomía. El éxito de la terapia con ventilación no invasiva está en relación directa con su duración, lográndose alcanzar la máxima mejoría después de un mes de iniciada.<sup>26</sup> Los ajustes de presión se harán tratando de mantener la saturación de oxígeno por arriba de 90%. Para el caso de BPAP la presión inspiratoria suele mantenerse de 8 a 10 cm H<sub>2</sub>O por arriba de la presión espiratoria, con presión inspiratoria promedio de 16 a 20 cm H<sub>2</sub>O y espiratoria de 6 a 10 cm H<sub>2</sub>O,<sup>28</sup> mientras que la presión media óptima en CPAP se ha establecido en  $13.9 \pm 3.1$ .<sup>27</sup>

Hasta ahora se ha establecido la terapia con ventilación no invasiva (cuadros 6-3 y 6-4) como la terapia de elección para el paciente con SOH; sin embargo, se cuenta con algunas modalidades terapéuticas que aunque no sustituyen a la ventilación no invasiva, sí han ayudado a obtener mejores resultados en pacientes con dificultad para obtener las metas terapéuticas.

La terapia con oxígeno suplementario puede ser necesaria al inicio del tratamiento para una lograr saturación de oxígeno por arriba de 90% o en el caso de los pacientes en quienes se documenten cuadros de sobreposición (EPOC más SOH). La terapia sólo con O<sub>2</sub> suplementario sin presión resulta ser inadecuada y no mejora la capacidad ventilatoria.



**Figura 6–1.** Manejo del paciente con síndrome de obesidad hipoventilación que requiere hospitalización por falla ventilatoria hipercápnic crónica. SOH: síndrome de obesidad hipoventilación VPPNI: ventilación con presión positiva no invasiva; BPAP: presión positiva de dos niveles en la vía aérea; EPAP: presión positiva durante la aspiración; IPAP: presión positiva durante la inspiración; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por oximetría de pulso; UCI: unidad de cuidados intensivos.

---

**Cuadro 6–3. Indicaciones para el inicio de terapia ventilatoria no invasiva**


---

Síntomas diurnos relacionados con hipercapnia incluyendo:

- Fatiga
- Disnea
- Cefalea matutina

Uno o más de los siguientes puntos:

- Acidosis respiratoria durante el sueño (pH menos a 7.3), incremento de la PaCO<sub>2</sub> mayor de 10 mmHg durante el sueño o PaCO<sub>2</sub> diurna de 55 mmHg o mayor
  - Saturación de oxihemoglobina de 88% o menor por 10% o más durante un monitoreo mayor de 5 min o más, en ausencia de oxígeno suplementario
  - *Cor pulmonale* secundario a hipercapnia crónica sin respuesta a terapia medica convencional
  - Presión inspiratoria máxima menor de 60 cmH<sub>2</sub>O o capacidad vital menor de 50% del predicho en pacientes con trastornos neuromusculares progresivos
- 

La reducción de peso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica produce disminución del índice apnea–hipopnea y mejoría a largo plazo en los gases arteriales;<sup>28</sup> sin embargo, el riesgo inherente a la cirugía bariátrica de una mortalidad estimada de 1.81%<sup>29</sup> e incluso mayor entre pacientes con SOH limita su utilidad como primera opción. La preparación preoperatoria del paciente candidato a cirugía bariátrica debe incluir una valoración integral y la búsqueda de factores de riesgo para SOH y falla respiratoria en el posoperatorio. Estos pacientes deberán ser tratados con terapia ventilatoria no invasiva o con traqueostomía (en caso de no responder). El inicio temprano de la terapia ventilatoria no invasiva en el posoperatorio inmediato disminuye el riesgo de reintubación y falla respiratoria temprana, mejora el reclutamiento alveolar y el intercambio de gases, y disminuye la precarga del ventrículo izquierdo mejorando el estado hemodinámico.

---

**Cuadro 6–4. Contraindicaciones para ventilación no invasiva**


---

Inestabilidad hemodinámica o arritmias cardiacas inestables  
 Secreciones respiratorias excesivas  
 Distensión abdominal significativa  
 Incapacidad para proteger la vía aérea  
 Hemorragia gastrointestinal activa o epistaxis persistente  
 Evento vascular cerebral o hemorragia intracraneal  
 Tos incontrolable  
 Historia de aspiración crónica  
 Alteraciones del estado mental que dificulten la cooperación del paciente  
 Trauma facial agudo o anomalías anatómicas  
 Necesidad de apoyo ventilatorio continuo  
 Desarrollo de enfermedad crítica

---

La evidencia disponible hasta ahora no ha mostrado ningún incremento en el riesgo de ruptura de anastomosis o fugas de contenido intestinal.<sup>30,31</sup>

Algunos pacientes con intolerancia o contraindicaciones para terapia con ventilación no invasiva (cuadro 6–4) pueden beneficiarse con la terapia quirúrgica; sin embargo, la evidencia es insuficiente para estimar su tasa de éxito a largo plazo. Se han llevado a cabo pocos estudios de seguimiento en pacientes sometidos a traqueostomía por SOH.<sup>33</sup> Quizá pueda ser el procedimiento de elección en el paciente con intolerancia o falla de la terapia con ventilación no invasiva que desarrolle falla cardíaca o compromiso pulmonar; sin embargo, los pacientes sometidos a este tratamiento pueden obtener mejoría parcial mas no una resolución completa del problema obstructivo. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño simple sin obesidad hipoventilación pueden resultar más beneficiados por estas medidas. Algunas causas secundarias de apnea obstructiva del sueño pueden lograr tasas de curación aceptables con manejo maxilofacial mediante cirugía ortognática y uvulopalatofaringoplastia<sup>32</sup> o dispositivos bucales de diseño.<sup>49</sup>

La policitemia asociada al estado hipoxémico crónico suele ser común en el paciente con SOH; la hiperviscosidad resultante puede empeorar la disponibilidad de oxígeno en los tejidos. Esta condición se logra revertir con el inicio de la terapia CPAP y rara vez llega a resultar necesaria la flebotomía.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las opciones terapéuticas farmacológicas adicionales a la ventilación no invasiva han sido poco estudiadas; su uso ha sido resultado de la observación del efecto estimulador respiratorio de algunos fármacos y actualmente son pocos los fármacos autorizados para su empleo en SAOS.

La acetazolamida y el acetato de medroxiprogesterona son dos estimulantes respiratorios empleados en pacientes hipoxémicos e hipercápnicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su empleo a dos semanas ha mostrado discretas mejorías en los valores de gases en sangre y reducción de los índices de apnea–hipopnea.<sup>34,35</sup>

La imposibilidad de lograr una disminución de al menos 5 mmHg en la PaCO<sub>2</sub> con la hiperventilación voluntaria ha sido el principal predictor de falla terapéutica con progestágenos,<sup>38</sup> además del riesgo protrombótico agregado, que tampoco ha sido evaluado.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se encuentran entre los fármacos más empleados principalmente en el paciente con EPOC; su utilidad ha quedado demostrada en algunos estudios cortos y de calidad discutible.<sup>37</sup> Los efectos observados han sido la reducción de los niveles de bicarbonato a las 24 h de empleo

en 4 a 6 mEq/L, con una caída del pH de 0.05, con un incremento de 15% en el volumen minuto inspirado logrando una reducción final del pCO<sub>2</sub> de 5 a 6 mmHg.<sup>2</sup> A la fecha no se dispone de estudios a largo plazo que evalúen los efectos de estos fármacos en la supervivencia o calidad de vida, por lo que su empleo puede quedar limitado al tratamiento del paciente agudo.

## **MANEJO EN EL PERIOPERATORIO**

Se sabe que la obesidad incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad en la población general y actualmente se percibe como un factor de riesgo en el perioperatorio.<sup>39,46</sup> A su coexistencia en el paciente quirúrgico se le ha atribuido el riesgo incrementado para desarrollar trombosis venosa, embolismo pulmonar e infecciones de herida quirúrgica, entre otras dolencias. Sin embargo, no existe una correlación clara y, exceptuando las infecciones de herida quirúrgica,<sup>43</sup> aún existe duda acerca de si un grado de obesidad inferior al mórbido puede considerarse como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad en el perioperatorio.<sup>40</sup> Los grados mayores de obesidad en el paciente hospitalizado se han podido asociar con intubación difícil, incremento en la estancia, riesgo de requerir monitoreo intensivo, ventilación mecánica invasiva y extubación fallida, arritmias y muerte.<sup>44</sup> No obstante, esta asociación no tiene un punto de corte claro y, como sucede también con la apnea obstructiva del sueño (AOS), no existe tampoco correlación entre el grado de obesidad y su severidad.

El síndrome de apnea obstructiva se puede observar con frecuencia en el paciente obeso mórbido candidato a cirugía bariátrica, encontrándose incidencias tan altas como de 77%.<sup>41</sup> Sin embargo, a pesar de su elevada frecuencia, la AOS en tratamiento como tal tampoco representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones del posoperatorio.<sup>42</sup>

Para el paciente ya diagnosticado y en tratamiento la AOS no representa ningún incremento en el riesgo operatorio. La problemática principal radica en su bajo índice de diagnóstico y el poco conocimiento del tema entre los médicos,<sup>45</sup> por lo que durante la evaluación preoperatoria el anestesiólogo deberá identificar a pacientes en riesgo que pudieran beneficiarse del tratamiento preoperatorio con ventilación no invasiva y mejorar los resultados del posoperatorio.

## **EVALUACIÓN PREOPERATORIA**

La evaluación preoperatoria del paciente potencial para identificar AOS incluye la entrevista médica tanto al paciente como al familiar, haciendo un interrogato-

**Cuadro 6–5. Escala de riesgo preoperatorio para apnea del sueño**

1. Gravedad de la apnea del sueño con base en el estudio del sueño (o indicadores clínicos en caso de estudio del sueño no esté disponible). Puntaje (0–3)	
Gravedad del SAOS (cuadro 6–2)	
Ninguna	0
Leve	1
Moderada	2
Grave	3
2. Invasividad de la cirugía y anestesia. Puntaje (0.3)	
Tipo de cirugía y anestesia	
Cirugía superficial bajo anestesia local o bloqueo de nervio periférico sin sedación	1
Cirugía superficial con sedación moderada o anestesia general	1
Cirugía periférica con bloqueo espinal o epidural (solo con sedación moderada)	2
Cirugía periférica con anestesia general	2
Cirugía mayor con anestesia general	3
Cirugía de vía aérea con anestesia general	3
3. Requerimientos de opioides en el posoperatorio. Puntaje (0.3)	
Requerimiento de opioides	
Ninguno	0
Dosis bajas de opioides orales	1
Dosis altas de opioides orales u opioides parenterales o neuroaxiales	3
4. Estimación del riesgo preoperatorio	
Puntuación global = puntuación de 1 + el mayor de los puntajes de 2 o 3	
Puntaje (0 a 6)*	
> 4 riesgo elevado de AOS durante el perioperatorio	

\* Menos de 1 punto: paciente en terapia actual con CPAP o ventilación no invasiva antes de la cirugía y se encontrará disponible para su uso en el posoperatorio. Más de 1 punto: AOS grado leve o moderado con PaCO<sub>2</sub> en reposo > 50 mmHg. Este método de estimación de riesgo para AOS en el perioperatorio es un ejemplo y no se encuentra validado clínicamente.

rio dirigido de signos y síntomas que orienten al diagnóstico. El cuestionario de Berlín ha sido la herramienta utilizada más ampliamente en la identificación del paciente con AOS, con sensibilidad y especificidad de 86 y 77%, respectivamente.<sup>47,48</sup> Un ejemplo de cuestionario útil para la determinación de riesgo perioperatorio se cita en el cuadro 6–5. El examen físico incluirá en especial la búsqueda intencionada de alteraciones potencialmente peligrosas en la vía aérea que pudieran anticipar un manejo complicado durante la intubación, como anormalidades craneofaciales.

Se realizará evaluación de amígdalas y dimensiones de lengua, mediciones cefálicas, del perímetro de cuello e índice Mallampati. En un estudio de 180 pacientes con obesidad mórbida, Neligan y col. encontraron una relación entre la circunferencia de cuello y una laringoscopia difícil, aunque sin intubación complicada; tampoco encontraron relación entre el IMC y el número de intentos de intubación, y sólo un grado III de Mallampati o mayor se logró asociar con intubación difícil.<sup>52</sup>

Los estudios del sueño, aunque se consideran la regla de oro para el diagnóstico, pocas veces están disponibles y su ausencia no debe ser un impedimento para la realización de la cirugía.

## PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Si el tipo de procedimiento quirúrgico lo permite, se deberán realizar esfuerzos para tener al paciente con SOH o AOS (o ambos) en las mejores condiciones, tomando en cuenta los beneficios de iniciar la terapia de ventilación no invasiva desde el preoperatorio. Sobre todo en el caso de pacientes con grados severos de AOS, deberá iniciarse terapia no invasiva con CPAP y en caso de falla inicial deberá considerarse el uso de BPAP. La eficacia a largo plazo del uso de fármacos para hipercapnia crónica no se ha demostrado bien; sin embargo, en la preparación preoperatoria y en el paciente agudo podría presentarse una buena oportunidad para su empleo y su utilización quedará a juicio del clínico. La reducción de peso en el preoperatorio es una medida prudente; los reportes posteriores a cirugía de reducción de peso demuestran cómo la disminución de peso desde un IMC de 56 llevado a 36 se asocia con una disminución del IAH de 72 a 19.<sup>51</sup>

Además de esto, el uso de sedantes en el preoperatorio (principalmente del tipo de las benzodiazepinas, como el flunitrazepam y el midazolam) se ha visto relacionado con el aumento del riesgo de desarrollar obstrucción de vía aérea, por lo que su uso no está indicado.

## Manejo en el transoperatorio

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de manejo clínico en AOS de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA)<sup>50</sup> deberán considerarse tres aspectos fundamentales durante el transoperatorio del paciente con AOS:

1. Elección de la técnica anestésica.
2. Manejo adecuado de la vía aérea.
3. Tipo de monitoreo con el cual se pueda minimizar la exposición del paciente a eventos de hipoxia.

La selección de la técnica anestésica se hará tomando en cuenta los profundos cambios que se generan en un paciente con elevado índice de masa corporal en relación con la farmacocinética, los cambios en la fisiología cardiopulmonar, la posición y las técnicas de anestesia regional, y el conocimiento de lo vulnerable

que es el paciente quirúrgico con AOS para efectos de sedación, anestesia y analgesia.

La anestesia profunda con propofol se asocia con un incremento en el riesgo de colapso de la vía aérea superior, efecto dependiente de dosis que resulta en depresión del centro respiratorio y de los reflejos de la vía aérea. Muchos anestésicos y opioides empleados para analgesia pueden alterar el control respiratorio por disfunción en la regulación química, metabólica o ambiental. Un ejemplo es el halotano, que deprime la respiración suprimiendo la función de los músculos intercostales y el diafragma. La administración de tiopental resulta en una pérdida del tono de los músculos esternotiroideo y esternohioideo. El midazolam, que es comúnmente usado, ha mostrado incrementar la resistencia supraglótica de la vía aérea llevando a episodios de obstrucción. De manera contraria, se han documentado algunos beneficios con el empleo de dexmedetomidina en pacientes con AOS por su bajo perfil para desarrollar depresión respiratoria, con la ventaja adicional de disminuir la necesidad analgésica de los opioides.<sup>53</sup> El uso de opioides, como fentanilo, atracurio y tiopental, solos o en combinación se ha asociado con un riesgo anestésico mayor con OR de 1.6 a 2.5,<sup>49</sup> aunque el riesgo en pacientes con SOH o AOS (o ambos) no ha sido bien determinado.

Los expertos concuerdan en que el uso de anestesia local o el bloqueo del nervio periférico en vez de anestesia general ha logrado mejores resultados; el empleo de anestesia neuroaxial también ha mostrado mejores resultados que la anestesia general en cirugía periférica. El paciente con riesgo elevado de AOS deberá ser extubado únicamente cuando alcance el completo estado de despierto y la reversión de cualquier bloqueo neuromuscular, y se deberá mantener monitoreo de CO<sub>2</sub> espirado durante toda sedación.

## **Manejo en el posoperatorio**

Algunas consideraciones en el posoperatorio inmediato incluyen tipo de analgesia, oxigenación, posición del paciente y monitoreo. El médico deberá mantenerse al tanto de los factores de riesgo identificados para depresión respiratoria en el posoperatorio, que incluyen uso sistémico o neuroaxial de opioides, administración de sedantes, sitio de la cirugía y grado de invasión. Se podrá considerar el uso apropiado de antiinflamatorios no esteroideos y otras modalidades no farmacológicas para disminuir los requerimientos de opioides.

El monitoreo deberá hacerse todo el tiempo necesario, pues se reporta que la depresión respiratoria puede ocurrir hasta el tercero o cuarto día del posoperatorio, que es cuando se restablecen los patrones del sueño REM.

Se ha demostrado que la mayor parte de los episodios de hipoxia en el posoperatorio inmediato se deben tanto a apnea obstructiva como a la respiración para-

dójica; ambos pueden llegar a mejorar con la administración de O<sub>2</sub> suplementario aunque no se logran revertir los episodios de apnea. Aunado a esto se ha visto también que los episodios de apnea encontrados en población sana pueden incrementarse con el uso convencional de sedantes, como midazolam, fentanilo y flurazepam.

Aún no se cuenta con evidencia suficiente para evaluar la eficacia de la ventilación no invasiva en el posoperatorio inmediato y en el momento de la extubación; no obstante, la evidencia acumulada en el manejo del paciente no quirúrgico ha llevado a pensar en los beneficios de su empleo sin incrementar el riesgo de ruptura de anastomosis o fugas de contenido intestinal.<sup>30,31</sup>

Si está disponible para el paciente que la utilizaba previamente, la ventilación no invasiva deberá ser suministrada tan pronto como sea posible después de la cirugía. No se recomienda el empleo inmediato de ventilación no invasiva en pacientes vírgenes a esta modalidad de tratamiento.

La posición del paciente será también un aspecto por evaluar, considerando la postura en decúbito supino como un factor de riesgo para el desarrollo de apnea; deberá evitarse dicha postura en la medida de lo posible durante la recuperación.

Los pacientes deberán seguir siendo monitoreados tomando en cuenta que el empleo de oxígeno suplementario puede alargar la duración de los episodios de apnea y enmascarar la aparición de atelectasias, las apneas transitorias y la hipoventilación por el oxímetro de pulso. Los expertos recomiendan extender el monitoreo del paciente con SAOS por tres horas más en relación con sus contrapartes sin SAOS, y ante la evidencia de un episodio de obstrucción de vía aérea se deberá mantener el monitoreo durante un mínimo de siete horas luego del último episodio de apnea.

Las guías clínicas aún no son claras en cuanto a las condiciones óptimas de egreso y a la necesidad de hospitalización en pacientes con SAOS que de otro modo se hubieran tratado como cirugías ambulatorias; para llegar a estas decisiones se tomará en consideración el tipo de anestesia–analgesia ofrecida, el grado de invasión quirúrgica, el estado previo del paciente y el resultado del monitoreo posoperatorio. Existe una fuerte recomendación por parte de los expertos acerca de que los pacientes con un riesgo significativamente elevado de complicaciones en el posoperatorio (> 5 puntos en la escala del cuadro 6–5) no son candidatos al manejo ambulatorio.

## REFERENCIAS

1. **Pérez NE, Morales E, Grajales A:** Panorama epidemiológico de la obesidad en México. *Rev Mex Enf Cardiol* 2006;14:62–64.
2. **Mokhlesi B, Tulaimat A:** Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132:1322–1336.

3. **Weese MDE, Berry KEM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA et al.:** ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:626–644.
4. **Parodi S, Vollono C, Baglietto MP, Balestri M, Di Duca M et al.:** Congenital central hypoventilation syndrome: genotype–phenotype correlation in parents of affected children carrying a PHOX2B expansion mutation. *Clin Genet* 2010;78:289–293.
5. **Littleton SW, Mokhlesi B:** The Pickwickian syndrome–obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med* 2009;30:467–478.
6. **Lee W, Nagubadi S, Kryger MH et al.:** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population–based perspective. *Exp Rev Resp Med* 2008;2:349–364.
7. **Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S et al.:** Clinical characteristics of obesity–hypoventilation syndrome in Japan: a multi–center study. *Intern Med* 2006;45:1121–1125.
8. **Sakakibara H, Tong M, Matsushita K et al.:** Cephalometric abnormalities in non–obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999;13:403–410.
9. **Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F et al.:** The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *FCMAJ* 2006; 174:1293–1299.
10. **Valencia FM, Orea A, Castano VA et al.:** Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8:262–269.
11. **Peppard PE, Young T, Palta M et al.:** Prospective study of the association between sleep–disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–1384.
12. **Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R et al.:** Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279–1285.
13. **Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P et al.:** The obesity–hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120:369–376.
14. **Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I et al.:** Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11:117–124.
15. **Rodway GW, Sanders MH:** The efficacy of split–night sleep studies. *Sleep Med Rev* 2003; 7:391–401.
16. **Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J et al.:** Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001106.
17. **Ahmed MM, Schwab RJ:** Chronic noninvasive positive–pressure ventilation: consideration during sleep. *Sleep Med Clin* 2008;89:557–558.
18. **Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R et al.:** Obesity–associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116:1–7.
19. **Malhotra A, Hillman D:** Obesity and the lung. 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008;63:925–931.
20. **Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL et al.:** Long–term outcome of non–invasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010; 138:84–90.
21. **Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M:** Mortality and prognostic factors in patients with obesity–hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007;261:375–383.
22. **Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR:** Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218–225.

23. **Theerakittikul T, Ricaurte B, Aboussouan LS:** Noninvasive positive pressure ventilation for stable outpatients: CPAP and beyond. *Cleve Clin J Med* 2010;77:705–714.
24. **Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz PM, Veres RA, Vázquez CM et al.:** Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587–594.
25. **Verin E, Tardif C, Pasquis P:** Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respir Med* 2001;95:693–696.
26. **Reeves HMK, Meck R, Zwillich CW:** Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;49:149–154.
27. **Mokhlesi B, Tulaimat A:** Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132:1322–1336.
28. **Ebeo CT, Benotti PN, Byrd RP Jr et al.:** The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity. *Respir Med* 2002;96:672–676.
29. **Jaber S, Michelet P, Chanques G:** Role of non-invasive ventilation (NIV) in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:253–265.
30. **Holty JE, Guilleminault C:** Surgical options for the treatment of obstructive sleep apnea. *Med Clin N Am* 2010;94:479–515.
31. **Rapoport DM, Garay SM, Epstein H et al.:** Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the “Pickwickian syndrome”. *Chest* 1986;89:627–635.
32. **Wagenaar M, Vos PJ, Heijdra YF, Teppema LJ, Folgering HT:** Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:1130–1137.
33. **Wagenaar M, Vos P, Heijdra Y, Teppema L, Folgering H:** Comparison of acetazolamide and medroxyprogesterone as respiratory stimulants in hypercapnic patients with COPD. *Chest* 2003;123:1450–1459.
34. **Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR:** Randomized trial of CPAP vs. bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63:395–401.
35. **Jones PW, Greenstone M:** Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002881.
36. **Morrison DA, Goldman AL:** Oral progesterone treatment in chronic obstructive lung disease: failure of voluntary hyperventilation to predict response. *Thorax* 1986;41:616–619.
37. **DeMaria EJ, Carmody BJ:** Perioperative management of special populations: obesity. *Surg Clin N Am* 2005;85:1283–1289.
38. **Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO Jr et al.:** Percent body fat and prediction of surgical site infection. *J Am Coll Surg* 2010;210:381–389.
39. **Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ et al.,** American Heart Association Obesity Committee of Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiopulmonary Perioperative and Critical Care, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovasc: Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
40. **Gibson GJ:** Obstructive sleep apnea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull* 2009;72:49–65.
41. **Nasraway SA Jr, Albert M, Donnelly AM, Ruthazer R, Shikora SA et al.:** Morbid obesity is an independent determinant of death among surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:964–970.

42. **Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S et al.:** Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology* 2008;108:822–830.
43. **Chung F, Ward B, Ho J, Yuan H, Kayumov L et al.:** Preoperative identification of sleep apnea risk in elective surgical patients, using the Berlin questionnaire. *J Clin Anesth* 2007; 19:130–134.
44. **Ephros HD, Madani M, Yalamanchili SC:** Surgical treatment of snoring & obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:267–276.
45. **Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT et al.,** American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 2006;104:1081–1093.
46. **Verse, T:** Bariatric surgery for obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;128:485–487.
47. **Neligan PJ, Porter S, Max B, Malhotra G, Greenblatt EP et al.:** Obstructive sleep apnea is not a risk factor for difficult intubation in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2009; 109:1182–1186.
48. **Chung SA, Yuan H, Chung F:** A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008;107:1543–1563.
49. **Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP:** Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology* 1994;81: 410–418.
50. **Young T, Palta M, Dempsey J et al.:** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;32:1230–1235.
51. **Leung RS, Bradley TD:** Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147–2165.
52. **Fletcher EC, De Behnke RD, Lovoi MS et al.:** Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190–195.
53. **Bradley TD, Floras JS:** Sleep apnea and heart failure. Part II. Central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822–1826.
54. **Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY et al.:** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167–178.
55. **Wenner JB, Cheema R, Ayas NT:** Clinical manifestations and consequences of obstructive sleep apnea. *Cardiopulmon Rehab Prev* 2009;29:76–83.
56. **Peppard PE, Young T, Palta M et al.:** Prospective study of association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–1384.
57. **Gangwish JE, Heymsfield SB, Boden AB et al.:** Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analysis of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833–839.
58. **Imagawa S, Yamaguchi Y et al.:** Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Blood* 2001;98:1255–1257.
59. **Asahara T, Masuda H et al.:** VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999;18:3964–3997.
60. **Elmasry A, Lindberg E, Hedner J et al.:** Obstructive sleep apnea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J* 2002;19:511–517.
61. **Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A et al.:** Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1624–1628.

62. **Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al.:** Sympathetic activity is reduced by CPAP in hypertensive obstructive sleep apnea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255–266.
63. **Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al.:** Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–916.
64. **Sanner BM, Konermann M, Tepel M et al.:** Platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648–652.
65. **Garrigue S, Bordier P, Jais P et al.:** Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404–412.
66. **Usui K, Parker JD, Newton GE et al.:** Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1170–1175.
67. **Bradley TD, Logan AG, Kimoff J et al.:** Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–2033.
68. **Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al.:** Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039–2042.
69. **Ohga E, Tomita T, Wada H et al.:** Effects of obstructive sleep apnea on circulation ICAM-1, IL-8 and MCP-1. *J Appl Physiol* 2000;94:179–184.
70. **Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT:** Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660–2667.
71. **Lavie L:** Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35–51.
72. **Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P et al.:** Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462–2464.
73. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM:** Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
74. **Chin K, Shimizu K, Nakamura T et al.:** Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706–712.
75. **Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al.:** Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:234–237.
76. **Larkin EK, Elston RC, Patel SR et al.:** Linkage of serum leptin levels in families with sleep apnea. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:260–267.
77. **Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K et al.:** Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716–721.
78. **Wolk R, Berger P, Lennon RJ et al.:** Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1819–1824.
79. **Wolk R, Deb A, Caplice NM et al.:** Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005;183:131–139.
80. **Barcelo A, Barbe F, Llompарт E et al.:** Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:183–187.
81. **Williams DL, Cummings DE:** Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005;135:1320–1325.
82. **Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al.:** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521–550.
83. **Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB et al.:** Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–1595.

84. **Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al.:** Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151–1158.
85. **Harsch IA, Schahin SP, Radespiel TM et al.:** Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156–162.
86. **Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al.:** Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–741.



---

## Valoración del riesgo preoperatorio

---

*Diego Sánchez Ríos*

### INTRODUCCIÓN

Toda intervención quirúrgica lleva la posibilidad de que ocurran complicaciones, muchas de ellas asociadas a variables clínicas que podrían reconocerse desde antes del evento. La identificación oportuna de algunos de estos factores ha permitido no sólo predecir la magnitud del riesgo sino, lo que es más importante, tomar medidas en forma oportuna para reducir la frecuencia de complicaciones y la manera de prevenirlos; de ahí la importancia de una valoración preoperatoria adecuada.

La valoración preoperatoria tiene dos objetivos:

1. Evaluar el riesgo de realizar un determinado procedimiento quirúrgico en un paciente.
2. Identificar factores de riesgo modificables.

El primer punto es importante, puesto que la mayoría de las intervenciones son electivas, y si se encuentra que el riesgo es alto, se deberá decidir entre posponer el procedimiento o evitarlo si el riesgo es mayor que el beneficio, o iniciar una medida para disminuir dicho factor. Es importante no olvidar que si el procedimiento es una emergencia o de vida-muerte se deberá proceder con la cirugía, independientemente de la valoración. La importancia del segundo objetivo radica no sólo en que da la oportunidad de iniciar una medida para disminuir el riesgo, sino que además en un importante grupo de personas la valoración preoperatoria

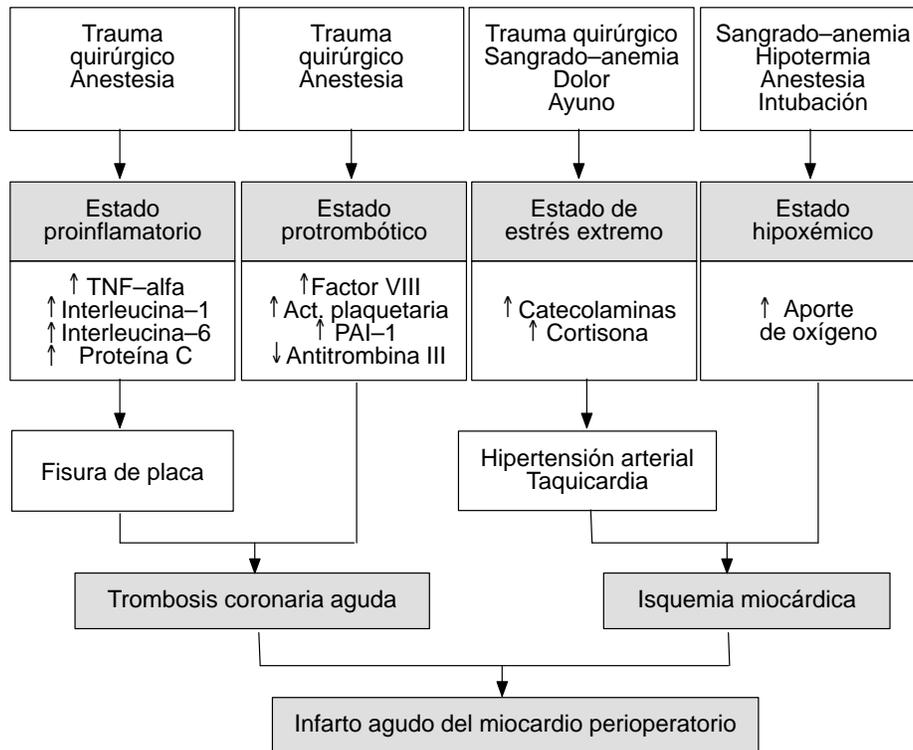
es la primera oportunidad para identificar trastornos, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías e insuficiencia renal o hepática, e iniciar el manejo crónico de dichas enfermedades.<sup>1</sup>

El enfoque de la valoración preoperatoria ha sido por lo general determinar la presencia de cardiopatías (especialmente enfermedad coronaria oculta), debido a que representa una de las principales causas de mortalidad perioperatoria; sin embargo, las cardiopatías no figuran entre las primeras cinco causas. En el estudio elaborado por Khuri,<sup>2</sup> en el que se dio seguimiento a más de 145 000 procedimientos, se encontró que la principal causa de morbilidad quirúrgica eran las infecciones, seguidas de trastornos respiratorios y eventos tromboembólicos. Todas estas complicaciones prolongan la estancia intrahospitalaria, aumentan los costos (tanto para el paciente como para el hospital) y pueden dejar secuelas. Por ello, este capítulo se enfocará en valorar el riesgo no sólo cardíaco, sino también el pulmonar, el tromboembólico y el infeccioso del paciente quirúrgico.

## VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO CARDIACO

Las complicaciones cardiovasculares son responsables de cerca de 50% de los casos de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca.<sup>3</sup> El infarto agudo del miocardio (IAM) es la principal complicación en el perioperatorio, con una incidencia de 5 a 10% en pacientes de alto riesgo y con una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 69%.<sup>4</sup>

El IAM suele ocurrir al final del procedimiento quirúrgico o en las primeras 96 h del posoperatorio.<sup>5</sup> El mecanismo fisiopatológico detrás del infarto posquirúrgico no se conoce con exactitud; se supone que es similar a un infarto sin asociación a cirugía, debido a la ruptura aguda de una placa con trombosis coronaria. La cirugía y factores como el trauma, la anestesia, la analgesia, la intubación, la hipotermia, el sangrado, la anemia y el ayuno, entre otros, representan un estado de estrés que activa una cascada de eventos sistémicos que predisponen a un estado proinflamatorio, hipóxico y protrombótico (figura 7-1). Se ha descrito cómo el trauma y la anestesia aumentan los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, de interleucinas (IL1, IL6) y de proteína C reactiva, todos con un rol directo en la fisura de la placa con trombosis coronaria aguda subsecuente.<sup>6</sup> El estado protrombótico se explica por la elevación de niveles de factor VIII y del inhibidor del activador de plasminógeno, así como por la disminución de niveles de anti-trombina III.<sup>7</sup> El estado de estrés condiciona niveles elevados de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) y cortisol que resultan en hipertensión arterial sistémica, y de taquicardia, que condicionan un estado de isquemia miocárdica perioperatoria. Factores como la anemia (tanto preoperatoria como secundaria al san-



**Figura 7-1.** Fisiopatología del infarto agudo del miocardio durante el periodo perioperatorio.

grado transoperatorio), la anestesia (que disminuye tasa de respiración) y la hipotermia llevan a un estado de hipoxia que a su vez termina produciendo isquemia miocárdica.<sup>8</sup>

Desde hace 80 años se han hecho intentos por identificar y estadificar el riesgo prequirúrgico de eventos cardiacos, por lo que se han diseñado distintas escalas de puntaje a través del tiempo. La primera escala se remonta a 1940, cuando la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA, por sus siglas en inglés) diseñó una clasificación por categorías para establecer lo que hoy se conoce como “estado físico preoperatorio” (cuadro 7-1).<sup>9</sup> Sin embargo, se trata de un método muy subjetivo cuyo problema radica en que no diferencia los diversos grados de un mismo padecimiento, aunque se ha intentado resolver este problema en las últimas guías del *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), guías de manejo en el Reino Unido), que estadifican las principales patologías según el grado de gravedad.<sup>10</sup>

**Cuadro 7–1. Clasificación de la ASA del estado físico**

Clase I	Paciente sano		
Clase II	Enfermedad sistémica leve		
Clase III	Enfermedad sistémica severa no incapacitante		
Clase IV	Enfermedad sistémica severa incapacitante que es un peligro para la vida		
Clase V	Moribundo: no se espera que sobreviva más de 24 h con o sin cirugía		
<b>Estadificación de las principales patologías (NICE, 2003)</b>			
Patología	ASA II	ASA III	ASA IV
Cardiopatía isquémica	Uso de nitroglicerina 2 a 3 veces/mes	Uso de nitroglicerina 2 a 3 veces/semana	Infarto del miocardio
Actividad física	Sin limitación	Con limitación	Muy limitada
Hipertensión arterial	Bien controlada con un medicamento	Sintomática o controlada por varios medicamentos	TAS > 200 mmHg
Diabetes	Bien controlada sin complicaciones	Sintomática o con complicaciones	Cetoacidosis diabética
EPOC	Tos productiva, bien controlada con fármacos	Sibilancias y disnea al subir escaleras	Exacerbación aguda
Asma	Bien controlada con medicamentos	Sintomática con limitación de actividad física	Ataque de asma agudo
Insuficiencia renal	Creatinina > 1.13 mg/dL	Creatinina > 2.26 mg/dL	Insuficiencia renal aguda

TAS: tensión arterial sistólica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El primer trabajo para estratificar el riesgo quirúrgico lo hizo Lee Goldman en el Hospital General de Massachusetts en 1977.<sup>11</sup> Al revisar los expedientes de 1 001 pacientes enviados para valoración preoperatoria determinó distintas variables clínicas y demográficas basándose en la historia clínica y la exploración física de dichos pacientes. Un análisis multivariable retrógrado identificó los factores asociados con complicaciones perioperatorias, entre los que destacan insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio reciente, arritmias graves, estenosis aórtica y enfermedad sistémica grave. Los investigadores determinaron la fuerza de asociación y utilizaron dicha medida para elaborar una escala de puntaje que va de 0 a 53 y agrupa a los pacientes en cuatro grados, y así determinar la gravedad del riesgo.

Detsky<sup>12</sup> realizó una modificación a la escala de Goldman al introducir la variable de angina en su clasificación 3 y 4 por la Sociedad Cardiovascular Canadiense, así como la angina inestable y datos de edema pulmonar.

En 1999 el Dr. Lee<sup>13</sup> desarrolló y validó una nueva escala basándose en seis factores (conocida como índice de riesgo cardíaco revisado), la cual es producto de uno de los mayores estudios de cohorte realizados en el área. Por primera vez se identificó la insuficiencia renal crónica como un factor de riesgo indepen-

**Cuadro 7–2. Escala de Lee para riesgo cardiaco perioperatorio**

Factor		Puntaje	
Cirugía de alto riesgo (intraperitoneal/intratorácica/vascular)		1 punto	
Enfermedad isquémica cardiaca		1 punto	
Antecedente de insuficiencia cardiaca		1 punto	
Antecedente de evento vascular cerebral		1 punto	
Diabetes mellitus en tratamiento con insulina		1 punto	
Creatinina sérica superior a 2.0 mg/dL		1 punto	
Grado	No. de factores	IAM, ICC, FV, BAV 3º	
		Cohorte derivación	Cohorte validación
I	0 puntos	0.5%	0.4%
II	1 punto	1.3%	0.9%
III	2 puntos	3.6%	6.6%
IV	3 puntos o más	9.1%	11.0%

IAM: infarto agudo del miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; FV: fibrilación ventricular; BAV 3º: bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

diente. Es así como esta escala estratifica a los pacientes en tres grupos; el de mayor riesgo presenta tres o más factores de riesgo (cuadro 7–2).

Las guías más recientes recomiendan el uso de la escala propuesta por Lee.<sup>14</sup> Sin embargo, aún se siguen utilizando las otras escalas para estratificar el riesgo cardiaco quirúrgico.

Actualmente existen pocos estudios clínicos para determinar qué escala presenta mayor valor predictivo de complicaciones cardiacas posquirúrgicas. Gilbert<sup>15</sup> valoró de manera prospectiva a 2 035 pacientes que se sometieron a procedimientos quirúrgicos electivos y urgentes no cardiacos; en el estudio se compararon las escalas de ASA, Goldman, Detsky y la escala de angina de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS, por sus siglas en inglés), observándose que las complicaciones cardiacas se presentaron en 6.5% de los procedimientos y determinándose que la escala de angina de la CCS fue la que presentó mayor porcentaje de área debajo de la curva (0.654), en comparación con la escala de Goldman (0.642), la ASA (0.625) y la de Detsky (0.601). Pese a que todas las escalas tienen un mínimo valor predictivo, no difieren entre sí de manera significativa. Heinisch<sup>16</sup> evaluó el valor predictivo de las cuatro escalas (Goldman, Detsky, Larsen y ASA), en el cual las escalas presentaron un área bajo la curva inferior a 0.5.

Recientemente se publicó un metaanálisis donde se evaluó el poder de la escala de Lee para predecir complicaciones cardiacas y muerte posterior a cirugía no cardiaca. Los resultados determinaron que la escala de Lee discrimina moderadamente bien entre pacientes en alto y bajo riesgo, con un área bajo la curva de 0.750, sensibilidad de 0.65 y especificidad de 0.76, demostrando que la escala de Lee tiene un poder predictivo superior a las escalas de Goldman y de Detsky.<sup>17</sup>

**Cuadro 7–3. Factores de riesgo de Lee y el uso de  $\beta$  bloqueadores perioperatorio**

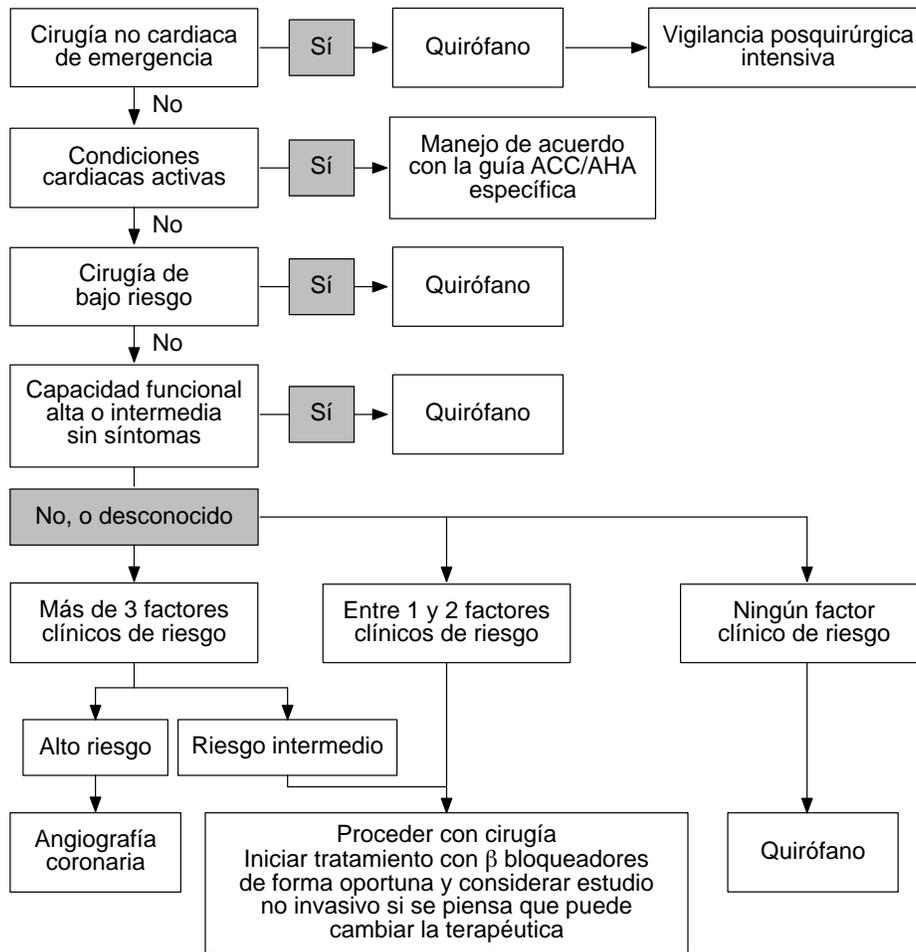
	Puntos
• Cardiopatía isquémica	1
• Insuficiencia cardiaca congestiva	1
• Enfermedad vascular cerebral	1
• Cirugía de alto riesgo	1
• Tratamiento con insulina preoperatoria	1
• Creatinina preoperatoria > 2 mg/dL	1

Un factor genera 0.9% de eventos cardiacos, dos factores 7% y más de tres factores 11%. Fuente: *Circulation* 1999;100:1043–1049.

En la actualidad se utiliza el algoritmo propuesto por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón en sus Guías de Valoración Preoperatoria, el cual consta de cinco pasos que toman en consideración la urgencia de la cirugía, la presencia de condiciones cardiacas activas, el tipo de cirugía, la capacidad funcional del paciente y la escala de Lee (cuadro 7–3).<sup>14</sup> La implementación de dicho algoritmo no requiere más estudios que el nivel de creatinina sérica y se ha visto que ayuda a ahorrar recursos sin aumentar el riesgo de complicaciones cardiacas.<sup>18,19</sup>

El primer paso toma en consideración si se trata de una cirugía de emergencia, en cuyo caso se pasa directamente a quirófano. Después se valora la presencia de condiciones cardiacas activas que deberán manejarse de acuerdo con las distintas guías de la ACC/AHA antes de entrar a cirugía. Según las guías de manejo, el antecedente de un infarto, ya sea agudo (últimos siete días) o reciente (últimos 30 días), confiere un alto riesgo de complicaciones, por lo que se recomienda esperar de cuatro a seis semanas para los procedimientos electivos.<sup>14</sup> Posteriormente se valora el tipo de cirugía y el riesgo de complicaciones que ésta tiene; en caso de ser de bajo riesgo se procede a cirugía, pero si se trata de una cirugía de riesgo intermedio o alto se valorará la capacidad funcional del paciente. Se procede a cirugía si el paciente cursa con una buena capacidad (definido como un equivalente metabólico superior a 4), pero en caso contrario se valorará el número de factores de riesgo y se estratificará de acuerdo con la escala de Lee.

Uno de los puntos más controversiales en el manejo perioperatorio es el uso de los  $\beta$  bloqueadores, el cual ha cambiado a lo largo de los años (cuadro 7–4). Su uso se basa en su efecto inotrópico y cronotrópico negativo, que disminuye la demanda de oxígeno del miocardio. Los primeros estudios demostraron que el uso de dichos medicamentos disminuye la tasa de complicaciones cardiacas, por lo que se implementaron rápidamente en la práctica médica.<sup>20,21</sup> Entre 2005 y 2008 se publicaron tres trabajos que no demostraron beneficio en su uso con respecto a la mortalidad perioperatoria.<sup>22–24</sup> Devereaux<sup>25</sup> concluyó en su metaaná-



Condiciones cardíacas activas	Tipos de procedimiento quirúrgico		Capacidad funcional
Síndromes coronarios agudos	Riesgo alto	Vascular (aórtico/periférico)	MET 1 Comer/trabajar sentado
Insuficiencia cardíaca NYHA IV			MET 2 Caminar en la casa/cocinar
Bloqueo AV 2º grado Mobitz II	Riesgo intermedio	Intraperitoneal Intratorácica Ortopedia/ORL	MET 3 Caminar una o dos cuerdas
Bloqueo AV 3º grado			MET 4 Hacer trabajo de jardinería
Arritmia ventricular sintomática	Riesgo bajo	Superficial/ catarata Endoscópica Ambulatoria Mama	MET 5 Subir un piso de escaleras
Fibrilación auricular con FC > 100			MET 6 Jugar golf
Estenosis aórtica severa			MET 7 Jugar tenis
Estenosis mitral sintomática			MET 8 Subir rápidamente escaleras
			MET 9 Andar en bicicleta
			MET 10 Correr/nadar

© Editorial Añil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 7-2.** Valoración preoperatoria del riesgo cardíaco de la ACC/AHA. FC: frecuencia cardíaca; ORL: otorrinolaringología.

**Cuadro 7-4. Principales estudios del uso de  $\beta$  bloqueadores en la medicina perioperatoria**

Estudio	Año	Pacientes	$\beta$ bloqueador	Estudio
Mangano <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1996	200	Atenolol	0 vs. 8% (p < 0.001)
Poldermans <i>et al.</i> <sup>21</sup>	1999	173	Bisoprolol	3.4 vs. 34% (p < 0.001)
Yang <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2006	496	Metoprolol	10.2 vs. 12.0% (p = 0.57)
Juul <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2006	921	Metoprolol	21 vs. 20% (p = NS)
Brady <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2005	103	Metoprolol	34 vs. 32% (p = NS)
POISE <sup>26</sup>	2008	8 351	Metoprolol	5.8 vs. 6.9% (p = 0.0399) Muerte → 3.1 vs. 2.3% (p = 0.0317) EVC isquémico → 1.0 vs. 0.5% (p = 0.005)

lisis que el efecto protector de los  $\beta$  bloqueadores era menos significativo que lo sugerido en los primeros estudios. Sin embargo, en 2008 se publicaron los resultados del estudio POISE, trabajo que involucró al mayor número de pacientes (8 351) para estudiar los efectos de los  $\beta$  bloqueadores en la medicina perioperatoria, concluyéndose que aunque se observa una disminución con respecto al riesgo de eventos cardiacos, se apreció un incremento en la tasa de eventos adversos (particularmente eventos cerebrales isquémicos).<sup>26</sup> Esto llevó al Colegio Americano de Cardiólogos y a la Asociación Americana del Corazón a publicar una actualización de sus recomendaciones.<sup>27</sup>

- a. En los pacientes que ya reciben  $\beta$  bloqueadores antes de la cirugía se debe continuar su uso durante el periodo perioperatorio.
- b. El uso de  $\beta$  bloqueadores (titulándolos a una frecuencia cardíaca de entre 50 y 65 lat/min) es recomendado para pacientes con alto riesgo cardiaco sometidos a cirugía vascular o para pacientes sometidos a cirugía de riesgo intermedio.
- c. No se recomienda el uso rutinario de  $\beta$  bloqueadores en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca que no estén bajo tratamiento con dicho medicamento.

Otro grupo de medicamentos que han recibido atención en los últimos años son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa debido a sus efectos pleiotrópicos que ayudan a mejorar la función endotelial, estabilizar la placa aterosclerótica y disminuir el estrés oxidativo y la inflamación vascular.<sup>28-31</sup> Poldermans<sup>32</sup> incluyó a 2 816 pacientes sometidos a cirugía vascular y observó una disminución de 4.5 veces del riesgo de padecer complicaciones cardiacas en comparación con el grupo placebo (OR: 0.22, IC 95% 0.10 a 0.47). Lindenauer<sup>33</sup> realizó un análisis re-

trospectivo de 780 591 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca y observó que el uso de estatinas se asociaba a una reducción del riesgo de complicaciones cardíacas (OR: 0.62, IC 95%, 0.58 a 0.67). Diversos estudios han reportado una disminución del riesgo de complicaciones cardíacas posquirúrgicas, por lo que las guías más recientes recomiendan el uso de estatinas en pacientes sometidos a una cirugía vascular o de riesgo intermedio que tengan al menos un factor de riesgo de la escala de Lee. Sin embargo, no está bien estandarizado cuál de las estatinas es de elección, así como la dosis y el tiempo de inicio para obtener los máximos efectos protectores.<sup>14,34-36</sup>

## VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO PULMONAR

A pesar de que entre las principales causas de morbilidad perioperatoria están las de origen pulmonar, la valoración preoperatoria se enfoca en el sistema cardiovascular.<sup>2</sup>

Las complicaciones pulmonares más frecuentes en el perioperatorio son la presencia de atelectasias, secreciones traqueobronquiales, neumonía, hipoxemia y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de intubación orotraqueal.<sup>37</sup> La tasa de complicaciones se reporta en 5 a 10% de los procedimientos quirúrgicos generales y hasta en 25% de los pacientes de alto riesgo.<sup>38-40</sup>

La importancia de las complicaciones pulmonares se refleja en el costo que representa su manejo. Un estudio realizado en EUA encontró que las complicaciones posquirúrgicas son las más costosas de tratar, con un promedio de 62 704 dólares estadounidenses comparado con 33 589 (complicaciones tromboembólicas), 18 596 (complicaciones cardíacas) y 13 083 (complicaciones infecciosas).<sup>41</sup>

Las complicaciones pulmonares son un factor de mal pronóstico a mediano y largo plazos (mayor que las complicaciones cardíacas), puesto que se ha observado que los pacientes que padecen una complicación pulmonar perioperatoria presentan una tasa de mortalidad de 50 y 70% a 5 y 10 años, respectivamente. Además, una complicación respiratoria en los primeros 30 días posquirúrgicos disminuye la sobrevida a mediano plazo hasta en 87%.<sup>42,43</sup>

A pesar de lo anterior, el manejo perioperatorio pulmonar es un área poco estudiada.

Recientemente se publicaron las primeras guías de manejo pulmonar en el perioperatorio, en donde se dan una serie de recomendaciones destinadas a disminuir la tasa de complicaciones, dividiendo los factores de riesgo en tres grupos (cuadro 7-5).<sup>44-46</sup>

Polanczyky<sup>47</sup> determinó que a mayor edad el riesgo de complicaciones incrementa dos veces más para los pacientes entre 60 y 69 años (IC 95% 1.70 a 2.58) y tres veces para los mayores de 70 años (IC 95% 2.11 a 4.39). El efecto de la edad

**Cuadro 7-5. Factores de riesgo para complicaciones pulmonares perioperatorias**

Factores propios del paciente	Factores propios del procedimiento	Anormalidades en laboratorio
Edad mayor de 60 años	Cirugía prolongada (> 3)	Albúmina sérica < 3.5 mg/dL
Antecedente de EPOC	Cirugía abdominal	BUN sérico > 21 mg/dL
Antecedente de ICC	Cirugía torácica	
ASA grado II o mayor	Neurocirugía	
Baja capacidad funcional	Cirugía vascular	
Tabaquismo (> 10 paq/año)	Cirugía de cabeza y cuello	
	Reparación de aneurisma aórtico	
	Cirugía de emergencia	
	Uso de anestesia general	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

para aumentar el riesgo se debe a pérdida de la elasticidad pulmonar, disminución gradual de la capacidad vital y deterioro de los mecanismos de defensa pulmonar.

Las enfermedades del paciente que tienen una relación con el desarrollo de problemas pulmonares son el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (independientemente de la gravedad) e insuficiencia cardíaca congestiva, no así trastornos como asma bronquial, síndrome de apnea obstructiva del sueño y obesidad.

El tabaquismo es un factor de riesgo de complicación pulmonar en el perioperatorio. La incidencia de complicaciones aumenta de manera proporcional cuando se supera un índice tabáquico de 20 paquetes/año.<sup>48</sup> La suspensión del tabaco disminuye notablemente el riesgo de problemas respiratorios perioperatorios.<sup>49-52</sup> Sin embargo, se ha observado que con la suspensión del hábito en un periodo corto (menos de un mes) del procedimiento se presenta un mayor riesgo de complicaciones pulmonares con respecto a quienes continúan fumando. Se cree que esto se debe, por un lado, a que cesar el hábito aumenta de forma transitoria la producción de esputo (por una mejor actividad mucociliar) y, por otro, se reduce su eliminación ya que se presentan menos episodios de tos (por una menor irritación bronquial).<sup>53</sup> Debido a este efecto se recomienda la suspensión de seis a ocho semanas antes del procedimiento quirúrgico.<sup>37,44</sup>

Los procedimientos quirúrgicos relacionados con el desarrollo de complicaciones respiratorias son aquellas que de alguna manera afectan la mecánica ventilatoria, como las cirugías abdominales, torácicas y neurocirugías, así como el uso de anestesia general. El efecto de estos procedimientos produce una disminución del volumen corriente entre 20 y 30% con una hipoventilación subsecuente que lleva a la producción de atelectasias.<sup>54</sup>

Los niveles de albúmina sérica menores de 3.5 mg/dL se asocian con incremento en las complicaciones pulmonares en el perioperatorio. Gibbs<sup>55</sup> demostró

que una disminución de albúmina sérica inferior a 3.5 mg/dL está relacionada con un incremento en la tasa de distintas complicaciones perioperatorias, particularmente a nivel respiratorio. Johnson<sup>56</sup> realizó un subanálisis del *Patient Safety in Surgery Study* con enfoque en complicaciones respiratorias, en donde observó que un nivel de albúmina menor de 3.5 mg/dL estaba relacionado con mayor riesgo de complicaciones pulmonares (OR 1.48 , IC 95% 1.34 a 1.64). Otro factor relacionado con problemas respiratorios son los niveles de BUN sérico mayor de 21 mg/dL; sin embargo, la fuerza de asociación es menor que la observada con los niveles de albúmina.<sup>44</sup>

Se han desarrollado diversas escalas para estratificar el riesgo de complicaciones pulmonares, siendo la escala de Arozullah la más utilizada (cuadro 7–6).<sup>57,58</sup> Johnson<sup>55</sup> desarrolló una escala que fue validada en más de 70 000 pacientes; sin embargo, es más compleja y toma en consideración múltiples variables, lo que dificulta su uso en la práctica clínica.

En diversos estudios clínicos se consideran innecesarios ciertos paraclínicos como la espirometría, la radiografía de tórax y la gasometría arterial para evaluar el riesgo pulmonar, debido a que la información que proporcionan es mínima comparada con la que se obtiene por la clínica, y muy pocas veces alteran el ma-

**Cuadro 7–6. Escala de Arozullah para insuficiencia respiratoria en el perioperatorio**

Factor	Puntaje	
Tipo de procedimiento		
Aneurisma aórtico abdominal	27 puntos	
Cirugía torácica	21 puntos	
Neurocirugía/cirugía abdominal superior/cirugía vascular periférica	14 puntos	
Cirugía de cabeza y cuello/cirugía de emergencia	11 puntos	
Alteraciones de laboratorio		
Albúmina sérica menor de 3.0 g/dL	9 puntos	
BUN sérico superior a 30 mg/dL	8 puntos	
Factores propios del paciente		
Estado funcional dependiente (parcial o completo)	7 puntos	
Antecedente de EPOC	6 puntos	
Edad mayor de 70 años	6 puntos	
Edad entre 60 y 69 años	4 puntos	
<b>Grado</b>	<b>Suma de puntos</b>	
	<b>Riesgo de insuficiencia respiratoria aguda</b>	
I	< 10 puntos	0.5%
II	11 a 19 puntos	2.1%
III	20 a 27 puntos	5.3%
IV	28 a 40 puntos	11.9%
V	> 40 puntos	30.9%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

nejo del paciente. Sin embargo, las pruebas de función pulmonar sólo se deberán solicitar a pacientes sometidos a cirugía de pulmón.<sup>37,44,58,59</sup>

Las estrategias para evitar el desarrollo de complicaciones pulmonares en los pacientes con alto riesgo son escasas. La utilidad de los ejercicios respiratorios (como respiración profunda, fisioterapia pulmonar, uso de espirómetros incentivos) de acuerdo con los estudios y revisiones más recientes pone en duda su efecto protector.<sup>60-63</sup> Sin embargo, aún son recomendadas por distintas guías y revisiones.<sup>37,44,58</sup>

Actualmente la ventilación mecánica no invasiva (modalidad CPAP o BiPAP) ha logrado disminuir la presencia de complicaciones pulmonares perioperatorias debido a que mejora el intercambio gaseoso, disminuye el trabajo respiratorio y reduce la presencia de atelectasias.<sup>64</sup> Los primeros estudios se realizaron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con buenos resultados, por lo que su uso se ha extendido a pacientes operados de cirugía torácica y abdominal. Jaber<sup>65</sup> comparó el uso de modalidades de ventilación no invasiva con la intubación orotraqueal en pacientes posoperados de cirugía abdominal que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda, encontrando que aquellos manejados de forma no invasiva presentaron baja tasa de mortalidad (6 vs. 29%,  $p < 0.01$ ) y de estancia intrahospitalaria (17.3 vs. 34.1 días,  $p < 0.01$ ). Squadrone<sup>66</sup> evaluó el uso de oxígeno suplementario contra CPAP en pacientes posoperados de cirugía abdominal que desarrollaron hipoxemia, observando que aquellos con la modalidad no invasiva presentaron tasas menores de intubación orotraqueal (1 vs. 10%,  $p = 0.005$ ). Las modalidades de ventilación no invasiva comienzan a tomar un papel importante en el manejo perioperatorio de los pacientes con riesgo de complicaciones pulmonares.<sup>67</sup>

## **VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO DE INFECCIONES**

Las infecciones del sitio quirúrgico representan la tercera causa de infecciones nosocomiales (cerca de 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital) y es la principal infección observada en la subpoblación quirúrgica (aproximadamente 38%).<sup>68</sup> Este problema representa un costo adicional de 8 000 a 26 000 dólares estadounidenses, incremento en los días de estancia intrahospitalaria (promedio de cuatro días) y un alto riesgo de necesidad de rehospitalización para el paciente.<sup>41,69</sup> Lo más importante es que cerca de 70% de las infecciones son prevenibles, por lo que es primordial una valoración adecuada del riesgo.

Una infección de sitio quirúrgico es la que se presenta cerca del campo quirúrgico luego de una intervención, subdividiéndose en tres clases según el grado de profundidad (cuadro 7-7).<sup>70</sup> Sin embargo, a pesar del intento por tener criterios

**Cuadro 7-7. Clasificación de las infecciones de sitio quirúrgico**

**Infecciones de sitio quirúrgico incisional superficial**

- Se presenta en los 30 días posquirúrgicos
- Involucra sólo la piel y el tejido subcutáneo de la región incisional
- El paciente presenta al menos uno de los siguientes:
  - a. Descarga purulenta de la incisión superficial
  - b. Aislamiento de organismo de un cultivo obtenido de líquido o tejido de la incisión superficial
  - c. Uno de los siguientes: dolor, edema localizado, eritema, calor local

**Infección de sitio quirúrgico incisional profundo**

- Se presenta en los 30 días posquirúrgicos (si no se deja implante) o durante el año posquirúrgico (si se deja implante)
- Involucra los tejidos profundos (fascia o músculo) de la región incisional
- El paciente presenta al menos uno de los siguientes:
  - a. Descarga purulenta de la incisión profunda (pero no de un órgano/cavidad profunda)
  - b. Dehiscencia de incisión profunda o herida abierta por el cirujano en un paciente que presenta al menos uno de los siguientes: fiebre (> 38 °C), dolor localizado, cultivo positivo de líquido
  - c. Absceso u otra evidencia de infección que involucre los tejidos profundos

**Infección de sitio quirúrgico de un órgano/espacio interno**

- Se presenta en los 30 días posquirúrgicos (si no se deja implante) o durante el año posquirúrgico (si se deja implante)
- Involucra cualquier parte del cuerpo (excluyendo piel, fascia y músculo) que es abierto o manipulado durante una intervención quirúrgica
- El paciente presenta al menos uno de los siguientes:
  - a. Descarga purulenta de un drenaje colocado a través de la herida quirúrgica
  - b. Aislamiento de organismo de un cultivo obtenido de líquido o tejido del espacio/órgano
  - c. Absceso u otra evidencia de infección que involucre el órgano/espacio

bien establecidos para cada subclase, lo más importante es el juicio del cirujano y médico tratante (basado en la experiencia) con respecto a considerar si una herida se encuentra infectada e iniciar tratamiento de forma oportuna.

Los agentes etiológicos suelen provenir de la flora endógena del paciente, pero en ocasiones se obtienen de fuentes exógenas (quirófano, material quirúrgico, implantes, etc.). El agente más comúnmente aislado es *Staphylococcus aureus*, seguido del estafilococo coagulasa negativa y *Enterococcus* spp. Cerca de un tercio de los cultivos pertenecen al grupo de los bacilos gramnegativos y con *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. son los organismos encontrados con más frecuencia.<sup>71</sup> El agente depende del tipo de procedimiento a que se someta al paciente; por ejemplo, en las cirugías limpias el agente predominante es el estafilococo (ya que se encuentra en la piel), mientras que los gramnegativos y los anaerobios son los más comunes en procedimientos del tracto intestinal. En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia de

**Cuadro 7–8. Factores de riesgo para infecciones de sitios quirúrgicos**

Factores propios del paciente	Factores propios del procedimiento
Edad	Rasurar el área quirúrgica
Estado nutricional	Preparación del área quirúrgica
Diabetes mellitus	Duración del procedimiento
Tabaquismo	Falta de profilaxis antimicrobiana
Obesidad	Ventilación del quirófano
Infección coexistente	Drenajes quirúrgicos
Inmunodepresión	Escasa hemostasia transquirúrgica
Estancia intrahospitalaria	Presencia de espacios muertos en la piel

microorganismos resistentes, particularmente *S. aureus* meticilina–resistente (MRSA, por sus siglas en inglés). Diferentes estudios clínicos documentan un incremento en las tasas de prevalencia de MRSA en procedimientos ortopédicos, cardíacos y en cirugía plástica, llegando en algunos de ellos hasta a 40%.<sup>72–74</sup> Esto es muy probable que se deba a una combinación del incremento de procedimientos en pacientes gravemente lesionados e inmunocomprometidos aunada al uso desmedido de antibióticos de amplio espectro.

El riesgo de desarrollar una infección es variable, dependiendo tanto de factores propios del paciente como de los propios del procedimiento (cuadro 7–8).<sup>68</sup> Las estrategias para la prevención de infecciones de sitios quirúrgicos se basan tanto en disminuir el riesgo de contaminación como en mejorar las defensas del huésped.<sup>75</sup> Las medidas preoperatorias se enfocan en controlar los factores propios del paciente y en una adecuada higiene de manos del equipo quirúrgico. Deberán identificarse los sitios de infección preexistentes y tratarlos de forma oportuna (y si el procedimiento es electivo, posponerlo hasta controlar el proceso infeccioso). La noche previa a la cirugía es recomendable un aseo corporal del paciente utilizando un agente antiséptico e inmediatamente antes de empezar la intervención se deberá limpiar el área quirúrgica con una solución antiséptica. El uso de dosis profilácticas de antibióticos se utiliza ampliamente con la intención de reducir la contaminación intraoperatoria a niveles que puedan ser controlados por las defensas del huésped.<sup>76</sup> La elección del agente debe basarse en la flora particular de la región donde se hará la cirugía, pero por lo general se utilizan agentes betalactámicos de amplio espectro (en particular cefalosporinas) con un agente para anaerobios (por lo común metronidazol). La primera dosis debe administrarse cerca del inicio del procedimiento, para asegurarse de que las concentraciones bactericidas se encuentren al máximo en el tejido en el momento de la incisión. Un punto importante es que no se debe continuar el uso del antibiótico profiláctico por más de 12 h, puesto que se ha observado que una dosis es tan efectiva como dosis múltiples para la prevención de infecciones, y el uso por más de 48 h de un

antibiótico no indicado aumenta el riesgo de desarrollar resistencia o infección por *Clostridium difficile*.<sup>77</sup>

Finalmente, algunas estrategias que se pueden implementar durante el transoperatorio para disminuir el riesgo de infecciones son mantener una temperatura normal del paciente, un control adecuado de líquidos, de la hemostasia y de la glucosa (entre 100 y 180 mg/dL), así como evitar rasurar el área quirúrgica antes del procedimiento.<sup>78,79</sup>

## VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Los eventos tromboembólicos son las complicaciones más frecuentes en el perioperatorio, puesto que representan una de las principales causas de mortalidad, prolongación de la estancia intrahospitalaria y elevación de costos en la población quirúrgica.<sup>80</sup> El evento quirúrgico desencadena factores protrombóticos al activar diferentes mecanismos de la tríada de Virchow. La lesión vascular durante el procedimiento, las alteraciones del flujo sanguíneo favorecido por la estasis venosa en las extremidades inferiores, la falta de deambulación en el perioperatorio inmediato y la activación de trombina y la inhibición de cascada de fibrinólisis por el trauma quirúrgico favorecen un estado hipercoagulable.<sup>81</sup>

El problema radica en que la mayoría de los eventos tromboembólicos son asintomáticos. Se estima que de 20 a 25% de los pacientes sometidos a cirugía general y 60% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica llegan a presentar algún evento asintomático en las extremidades inferiores, exponiéndolos a un alto riesgo de tromboembolia pulmonar.<sup>82</sup> De ahí la importancia de identificar oportunamente a los pacientes en mayor riesgo, para así implementar medidas profilácticas pertinentes y eficientes.

Los factores de riesgo perioperatorios para eventos tromboembólicos se clasifican en los propios del paciente (como edad, antecedentes de trombosis, cáncer,

**Cuadro 7–9. Escala de la ACCP para tromboprofilaxis**

Riesgo	Paciente	Profilaxis recomendada
Bajo (TVP menor de 10%)	Cirugía menor en paciente que puede deambular de forma temprana	Deambulacion temprana
Moderado (TVP entre 10 y 40%)	Mayoría de procedimientos quirúrgicos (general, ginecología, urología)	Enoxaparina de 20 a 40 mg/día
Alto riesgo (TVP mayor de 40%)	Artroplastia de cadera y rodilla	Enoxaparina 30 mg bid

TVP: trombosis venosa profunda.

**Cuadro 7–10. Escala de Caprini para riesgo tromboembólico**

1 punto por factor presente		2 puntos por factor presente	
<input type="checkbox"/>	Edad de 41 a 60 años	<input type="checkbox"/>	Edad de 61 a 74 años
<input type="checkbox"/>	Infarto agudo del miocardio	<input type="checkbox"/>	Cirugía artroscópica
<input type="checkbox"/>	Edema de piernas	<input type="checkbox"/>	Cáncer
<input type="checkbox"/>	Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	Cirugía laparoscópica
<input type="checkbox"/>	Varices	<input type="checkbox"/>	Reposo absoluto (> 72 h)
<input type="checkbox"/>	Reposo relativo	<input type="checkbox"/>	Inmovilización de extremidad
<input type="checkbox"/>	Obesidad (IMC > 25)	<input type="checkbox"/>	Acceso venoso central
<input type="checkbox"/>	Enfermedad inflamatoria intestinal	<input type="checkbox"/>	Cirugía prolongada (> 45 min)
<input type="checkbox"/>	Cirugía menor		
<input type="checkbox"/>	Ant. cirugía mayor		
<input type="checkbox"/>	Sepsis (< 1 mes)		
<input type="checkbox"/>	EPOC		
<input type="checkbox"/>	Enfermedad pulmonar severa (neumonía)		
<input type="checkbox"/>	Tratamiento hormonal de reemplazo		
<input type="checkbox"/>	Embarazo/posparto		
<input type="checkbox"/>	Antecedente de aborto espontáneo		
3 puntos por factor presente		5 puntos por factor presente	
<input type="checkbox"/>	Edad > 75 años	<input type="checkbox"/>	Evento vascular cerebral
<input type="checkbox"/>	Antecedente de trombosis venosa profunda/TEP	<input type="checkbox"/>	Artroplastia de cadera o rodilla
<input type="checkbox"/>	Factor V de Leyden positivo	<input type="checkbox"/>	Fractura de cadera, pelvis o pierna
<input type="checkbox"/>	Niveles elevados de homocisteína sérica	<input type="checkbox"/>	Lesión aguda de la columna espinal/parálisis
<input type="checkbox"/>	Antecedente familiar de trombosis	<input type="checkbox"/>	Trauma múltiple
<input type="checkbox"/>	Protrombina 20210A positivo		
<input type="checkbox"/>	Anticoagulante lúpico positivo		
<input type="checkbox"/>	Trombocitopenia inducida por heparina		
<input type="checkbox"/>	Anticuerpos anticardiolipina elevados		
<input type="checkbox"/>	Otro trastorno de trombofilia presente		
			<b>Suma total Puntos</b>
Puntos	Riesgo	Incidencia TVP	Recomendaciones
0 a 1	Bajo	2%	Deambulación temprana
2	Moderado	10 a 20%	Heparina de 5 000 U SC dos veces al día
3 a 4	Alto	20 a 40%	Heparina de 5 000 U SC tres veces al día o enoxaparina 40 mg/día
5	Muy elevado	40 a 80%	Heparina de 5 000 U SC tres veces al día + medias de compresión o enoxaparina de 40 mg/día + medias de compresión

IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TEP: tromboembolia pulmonar.

obesidad y tabaquismo) y los propios del procedimiento (tipo de cirugía, duración, tipo de anestesia, transfusiones sanguíneas perioperatorias).<sup>83</sup>

Existen diferentes escalas para estratificar el riesgo tromboembólico en los pacientes sometidos a un evento quirúrgico. El Colegio Americano de Médicos de

Tórax utiliza una escala estadificándolo de acuerdo con el riesgo atribuible al procedimiento quirúrgico (cuadro 7–9).<sup>84</sup> Dicha escala tiene una gran aceptación y uso en la práctica clínica y considera el tipo de cirugía como el principal factor de riesgo, por lo que los pacientes se agrupan y son manejados de forma similar dentro de su grupo de riesgo. Caprini<sup>85</sup> desarrolló una escala que toma en cuenta no sólo el procedimiento sino también la presencia de otros factores de riesgo (cuadro 7–10). Aunque dicha escala se ha validado en otros estudios tiene el inconveniente de ser más compleja, limitando su uso en la práctica clínica en comparación con la propuesta por el Colegio Americano de Médicos de Tórax.<sup>86,87</sup>

Independientemente de la escala que se utilice (puesto que las dos son efectivas), lo importante es realizar una adecuada y oportuna estadificación del paciente para iniciar un manejo profiláctico que evite el desarrollo de complicaciones que podrían llegar a ser mortales.

## CONCLUSIONES

Debe cambiar el enfoque con el cual se realiza la valoración preoperatoria, enfocándose no sólo en el riesgo cardíaco, sino también en evaluar los otros tres riesgos que conllevan alta tasa de morbilidad perioperatoria: el riesgo pulmonar, el infeccioso y el tromboembólico.

De la misma forma, es importante tener bien presentes las recomendaciones más recientes con respecto al uso profiláctico de distintos medicamentos, como los  $\beta$  bloqueadores, los antibióticos y la tromboprofilaxis, y utilizarlos de forma oportuna cuando estén indicados, para de esa forma evitar las complicaciones que aumentan la morbimortalidad perioperatoria.

## REFERENCIAS

1. **Tung A:** Risk reduction and risk assessment. En: Sweitzer BJ: *Preoperative assessment and management*. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1–11.
2. **Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Jonasson O, Jones RS et al.:** The patient safety in surgery study: background, study design and patient populations. *J Am Coll Surg* 2007;204:1089–1102.
3. **Fleishmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH:** Association between cardiac and non-cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515–520.
4. **Williams FM, Bergin JD:** Cardiac screening before non-cardiac surgery. *Surg Clin N Am* 2009;89:747–762.
5. **Modesti PA, Simonetti I, Olivo G:** Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery. Pathophysiology and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2006;1:177–186.

6. **Landesberg G:** The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:90–100.
7. **Longhitano S, Coriat P, Agro F:** Postoperative myocardial infarction: pathophysiology, new diagnostic criteria, prevention. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:965–983.
8. **Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K et al.:** Perioperative cardiac events in patients undergoing non–cardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173:627–634.
9. **Froehlich JB, Fleisher LA:** Non–cardiac surgery in the patient with heart disease. *Med Clin N Am* 2009;93:995–1016.
10. National Institute of Clinical Excellence: Preoperative tests. The use of routine preoperative tests for elective surgery. *NICE* 2003.
11. **Goldman L, Caldera D, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D et al.:** Multifactorial index of cardiac risk in non–cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845–850.
12. **Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR:** Cardiac assessment for patients undergoing non–cardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986;146:2131–2134.
13. **Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA et al.:** Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non–cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–1049.
14. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E et al.:** ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non–cardiac surgery: a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007;116:e418–e499.
15. **Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT:** Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing non–cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2000;133:356–359.
16. **Heinisch RH, Barbieri CF, Nunes Filho JR, de Oliveira GL, Miranda Heinisch LM:** Prospective assessment of different indices of cardiac risk for patients undergoing non–cardiac surgeries. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:333–338.
17. **Ford MK, Beattie WS et al.:** Systemic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med* 2010;152:26.
18. **Cinello M, Nucifora G, Bertolissi M, Badano LP, Fresco C et al.:** American College of Cardiology/American Heart Association perioperative assessment guidelines for non–cardiac surgery reduces cardiologic resource utilization preserving a favourable clinical outcome. *J Cardiovasc Med* 2007;8:882–888.
19. **Froehlich JB, Karavite D, Russman PL, Erdem N, Wise C et al.:** American College of Cardiology/American Heart Association preoperative assessment guidelines reduce resource utilization before aortic surgery. *J Vasc Surg* 2002;36:758–763.
20. **Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I:** Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non–cardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996;335:1713–1720.
21. **Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL et al.:** The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high–risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1789–1794.
22. **Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR:** Perioperative beta–blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double–blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602–609.

23. **Yang H, Raymer K, Butler R, Parolow J, Roberts R:** The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) Study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:983–990.
24. **Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed Enevoldsen A, Jensen G et al.:** Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery—a randomized placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br Med J* 2006;332:1482.
25. **Deveraux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH et al.:** How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2005;331:313–321.
26. **Deveraux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K et al.:** Effects of extended-release metoprolol succinate in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery (POISE) trial: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–1847.
27. **Fleisher LA, Froehlich JB, Kasper EK, Calkins H, Fleishmann KE et al.:** 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non-cardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:113–118.
28. **Wang CY, Liu PY, Liao JK:** Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37–44.
29. **Liao JK, Laufs U:** Pleiotropic effects of statins. *Ann Rev Pharma Toxicol* 2005;45:89–118.
30. **Feldman LS, Brotman DJ:** Perioperative statins: more than lipid-lowering? *Clev Clin J Med* 2008;75:654–662.
31. **Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V:** Basic science review: statin therapy. Part I. The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovasc Surg* 2010;44:241.
32. **Polermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM et al.:** Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848–1851.
33. **Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutiérrez B, Benjamin EM:** Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major non-cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092–2099.
34. **O’Neil Callahan K, Katismaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C et al.:** Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing non-cardiac vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:336–342.
35. **Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, Bernoche CD, Monachini MC et al.:** Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–976.
36. **Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T et al.:** Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a metanalysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J* 2008;29:1548–1559.
37. **Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK:** Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest* 2007;132:1637–1645.
38. **McAlister FA, Bertsh K, Man J, Bradley J et al.:** Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Resp Crit Care* 2005;171:514–517.
39. **Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson JL:** Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002;162:2053–2057.
40. **Fernández ER, Gajic O, Sprung J, Warner DO:** Pulmonary diseases. En: Swietzer BJ: *Preoperative assessment and management*. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:124–147.

41. **Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF et al.:** Hospital costs associated with surgical complications: a report from the Private–Sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg* 2004;199:531–537.
42. **Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA et al.:** Determinants of long–term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326–343.
43. **Manku K, Bacchetti P, Leung JM:** Prognostic significance of postoperative in–hospital complications in elderly patients. I. Long–term survival. *Anesth Analg* 2003;96:583–589.
44. **Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake R, Lawrence VA et al.:** Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non–cardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:575–580.
45. **Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE:** Preoperative pulmonary risk stratification for non–cardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581–595.
46. **Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW:** Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after non–cardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:596–608.
47. **Pollancyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LEP, Orave J et al.:** Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing non cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;134:637–643.
48. **Sweitzer BJ, Smetana GW:** Identification and evaluation of the patient with lung disease. *Med Clin N Am* 2009;93:1017–1030.
49. **Moller AM, Villebro N, Pedersen T:** Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;359:114–117.
50. **Lindstrom D, Azodi OS, Wladis A, Tonnesen H, Linder S et al.:** Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications. A randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739–745.
51. **Thomsen T, Tonnesen H, Moller AM:** Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation. *Br J Surg* 2009;96:451–461.
52. **Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG:** Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883–889.
53. **Yamashita S, Yamaguchi H, Sakaguchi M, Yamamoto S, Aoki K et al.:** Effect of smoking on intraoperative sputum and postoperative complication in surgical patients. *Respir Med* 2004;98:760–766.
54. **Dureuil B, Cantineau JP, Desmots JM:** Effects of upper and lower abdominal surgery on diaphragmatic function. *Br J Anaesth* 1987;59:1230–1235.
55. **Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K et al.:** Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. Results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36–42.
56. **Johnson RG, Arozullah AM, Neumayer L, Henderson WG, Hosokawa P et al.:** Multi-variable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg* 2007;204:1188–1198.
57. **Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF:** Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major non–cardiac surgery. *Ann Surg* 2000;232:242–253.
58. **Smetana GW:** Preoperative pulmonary evaluation: identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Clev Clin J Med* 2006;73:S36–S42.

59. **Smetana GW, MacPherson DS:** The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin N Am* 2003;87:7–40.
60. **Thomas JA, McIntosh JM:** Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? A systematic overview and meta-analysis. *Phys Ther* 1994;74:3–16.
61. **Overend TJ, Anderson CM, Lucy D, Bhatia C, Birgitta I et al.:** The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systematic review. *Chest* 2001; 120:971–978.
62. **Pasquina P, Tramer MR et al.:** Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review. *Chest* 2006;130:1887–1899.
63. **Guimarães MM, El Dib RP, Smith AF, Matos D:** Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2009;3.
64. **Jaber S, Michelet P, Chanques G:** Role of non-invasive ventilation in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2010;24:253–265.
65. **Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E et al.:** Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2005;128:2688–2695.
66. **Squadrone V, Coha M, Cerutti E et al.:** Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:589–595.
67. **Pelosi P, Jaber S:** Non-invasive respiratory support in the perioperative period. *Curr Opin Anaesth* 2010;23:233–238.
68. **Galway UA, Parker BM, Borkowki RG:** Prevention of postoperative surgical site infections. *Intern Anesthesiol Clin* 2009;47:37–53.
69. **Stone PW, Braccia D, Larson E:** Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. *Am J Infect Control* 2005;33:501–509.
70. **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA:** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309–332.
71. **Kirby JP, Mazuski JE:** Prevention of surgical site infection. *Surg Clin N Am* 2009;89: 365–389.
72. **Sharma M, Berriel CD, Baran J:** Sternal surgical site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology and complications during a 42 month period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:468–471.
73. **Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, Ray SM, White N et al.:** Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as a cause of health-care associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control* 2005;33:385–391.
74. **Zoumalan RA, Rosenberg DB:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—positive surgical site infections in face-lift surgery. *Arch Facial Plast Surg* 2008;10:116–123.
75. **Owens CD, Stoessel K:** Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70(S2):3–10.
76. **West HG:** Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient. *Med Clin N Am* 2003;87: 59–75.
77. **Gordon S:** Antibiotic prophylaxis against postoperative wound infections. *Clev Clinic J Med* 2006;73(Suppl 1):S42–S46.
78. **Golden SH, Peart VC, Kao L, Brancati FL:** Perioperative glycemic control and the risk

- of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Control* 1999; 22:1408–1414.
79. **Hanazaki K, Maeda H, Okabayashi T:** Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections. *World J Gastroenterol* 2009;15:4122–4125.
  80. **Zhan C, Marlene RM:** Excess length of stay, charges and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003;290:1868–1874.
  81. **Keegan SP, Patrick DM, Ernest NE, Mueller EW:** Prevention of perioperative venous thromboembolism. *Intern Anesthesiol Clin* 2009;47:55–64.
  82. **Kaboli P, Henderson MC, White RH:** DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Med Clin N Am* 2003;87:77–110.
  83. **Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ:** Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery study. *J Am Coll Surg* 2007;204:1211–1221.
  84. **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM et al.:** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines (8ª ed.). *Chest* 2008;133:381S–453S.
  85. **Caprini JA:** Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51:70–78.
  86. **Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA et al.:** A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010;251:344–350.
  87. **Caprini JA:** Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199:S3–S10.

---

## Asma bronquial y exacerbación

---

*María Renée Ramírez Loustalot Laclette,  
Carlos Ramón Mejía Salazar*

### DEFINICIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas. Como respuesta a esta inflamación crónica las vías aéreas desarrollan un evento conocido como hiperreactividad, caracterizado por obstrucción del flujo de aire (broncoconstricción, tapones de moco y aumento de la inflamación) cuando esa vía se pone en contacto con una serie de factores de riesgo.<sup>1</sup> Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de asma se incluyen la exposición a alérgenos (ácaros del polvo casero, animales, cucarachas, polen y moho), irritantes ocupacionales, tabaquismo, infecciones respiratorias virales, ejercicio, estado de ánimo, irritantes químicos y medicamentos (Aspirina® y  $\beta$  bloqueadores).<sup>1</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del mundo y afecta a 300 millones de personas en todo el mundo. El estudio *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) documentó entre 1996 y 2003 un aumento anual de 0.06% en la prevalencia mundial promedio del asma en los adolescentes. En Latinoamérica los valores observados fueron de 0.32% entre los adolescentes y de 0.07% por año entre los escolares menores de edad. Según la Encuesta sobre Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, la prevalencia pro-

medio del asma en adultos de entre 22 y 40 años de edad fue de 4.5%, siendo asma grave en 5 a 10% de los casos, lo que la convierte en una enfermedad de gran impacto debido a la alta prevalencia, el compromiso de la calidad de vida y los costos médicos que conlleva.<sup>2</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

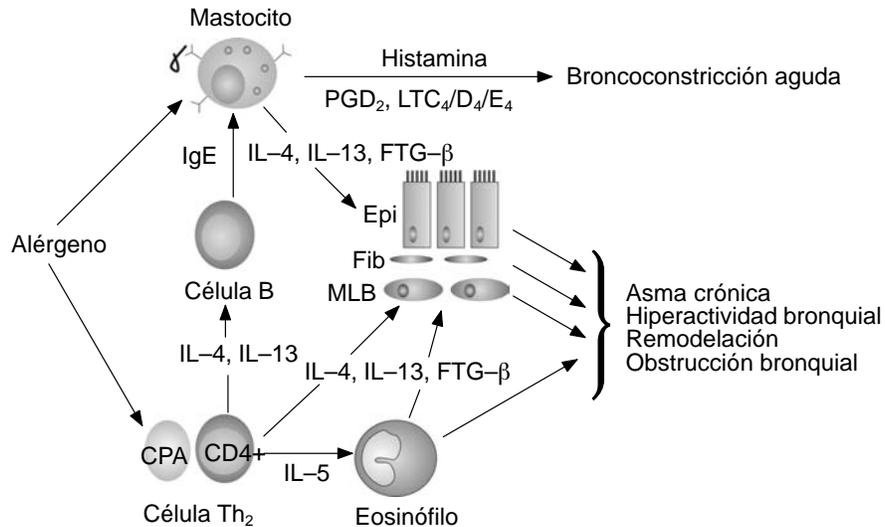
La inflamación de la mucosa bronquial en el asma es un fenómeno complejo en el que participan diferentes células inflamatorias, como eosinófilos, linfocitos T, mastocitos, neutrófilos, macrófagos, células nativas de la mucosa (células epiteliales, fibroblastos, células glandulares y células musculares), y mediadores, como citocinas y quimiocinas.<sup>3</sup>

Son varios los patrones inflamatorios presentes en el asma y esto explica su respuesta a los diferentes tratamientos. La exposición de un paciente a un alérgeno desencadena una reacción inmediata, la broncoconstricción, consecuencia de la liberación de sustancias de los mastocitos (histamina, leucotrienos y prostaglandinas). Hasta 50% de los pacientes presentan una reacción tardía, de seis a ocho h después, en la que existe una liberación de sustancias proinflamatorias de los eosinófilos, y esta etapa es la responsable de la persistencia de la sintomatología.<sup>4</sup>

Los pacientes con predisposición genética (atopia) producen anticuerpos del tipo inmunoglobulina E (IgE) al ser expuestos a alérgenos; estas IgE se unen mediante su cadena pesada a receptores en los mastocitos y los basófilos. La producción de IgE requiere la participación de citocinas, como IL-4 e IL-13, producidas por linfocitos Th2, y una señal derivada de la interacción entre la molécula CD40 de los linfocitos B y su ligando en el linfocito T.<sup>5</sup>

Asimismo, se ha visto involucrado el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el cual se une a un receptor específico en diversas células (macrófagos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, monocitos, linfocitos, células de músculo liso bronquial y células epiteliales) favoreciendo la transcripción y liberación de más citocinas, como IL-1B, IL-6 e IL-8.<sup>6</sup>

Actualmente se sabe que la falla del tratamiento crónico del asma se debe sobre todo a una remodelación bronquial que se caracteriza por el aumento de grosor de la membrana basal debido a depósito de colágeno, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso, neoformación vascular e hiperplasia de células caliciformes. Todas estas alteraciones aumentan el espesor de las vías respiratorias y la resistencia al flujo aéreo. Estos cambios se han asociado con algunos factores, como el de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).<sup>7</sup>



**Figura 8-1.** Fisiopatología del asma. LT: leucotrienos; Epi: células epiteliales; Fib: fibroblastos; MLB: músculo liso bronquial; CPA: célula presentadora de antígeno; FTG: factor transformador de crecimiento.

La base genética del asma es compleja y no es atribuible a la expresión de un solo gen, sino que se han involucrado múltiples genes. Diversos polimorfismos se han relacionado con la gravedad del asma, entre ellos el gen de la IL-4 en la región 5q31 y el gen de la metaloproteasa en la región 20p13.<sup>7</sup>

Los pacientes con mayor concentración de eosinófilos en la mucosa de las vías respiratorias presentan fibrosis subepitelial y un aumento de los mastocitos y células que expresan el factor de crecimiento transformador B<sup>7</sup> (figura 8-1).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma en los adultos se basa en el reconocimiento de un patrón característico de síntomas y signos y en la ausencia de otras patologías que los expliquen (cuadro 8-1).<sup>8</sup>

## Espirometría

La espirometría es el estudio diagnóstico inicial para evaluar la presencia y severidad de la obstrucción aérea.<sup>9</sup>

---

**8-1. Manifestaciones clínicas en adultos que influyen la probabilidad de que los síntomas respiratorios sean debidos a asma**

---

**Alta probabilidad de asma**

Más de uno de los siguientes síntomas: sibilancias, tos, disnea, particularmente si:

- Síntomas que empeoran en la noche y al despertar
- Síntomas en respuesta al frío, alérgenos o ejercicio
- Síntomas después de la ingesta de Aspirina® o  $\beta$  bloqueadores
- Historia familiar de atopia
- Historia familiar de asma o atopia
- Sibilancias diseminadas a la auscultación
- Eosinofilia periférica no explicada por alguna otra causa
- FEV1 o PEF bajos no explicados por alguna otra causa

**Probabilidad intermedia de asma**

La presencia de dos patologías que justifiquen los síntomas

**Baja probabilidad de asma**

- Tos crónica productiva en ausencia de sibilancias o disnea
- Examen físico normal en paciente sintomático
- Alteraciones en la voz
- Síntomas únicamente con la exposición al frío
- Historia de tabaquismo intenso (más de 20 paquetes/año)
- Enfermedad cardíaca
- Espirometría normal cuando el paciente está sintomático

---

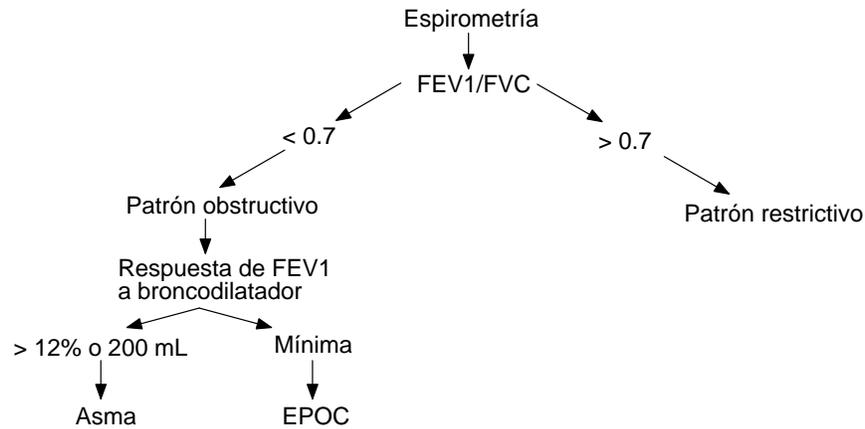
FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: pico de flujo espiratorio.

Un aumento de más de 12% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (o 200 mL) luego de la administración de un broncodilatador indica reversibilidad de la limitación al flujo de aire, lo que se correlaciona con asma. Sin embargo, muchos pacientes asmáticos pueden no mostrar reversibilidad en cada valoración, por lo que se recomienda efectuarlas en varias ocasiones (figura 8-2).

**Pico de flujo espiratorio**

La medición del pico de flujo espiratorio (PEF) puede ser importante tanto para el diagnóstico del asma como para su monitoreo.<sup>10</sup>

- Cada paciente debe tener un registro de los valores obtenidos a lo largo del tiempo con su propio medidor de pico flujo, para poder comparar su evolución.
- Una mejoría en 60 mL/min (o mayor de 20% del PEF prebroncodilatador) luego de utilizar un broncodilatador inhalado o una variación diurna en el PEF de más de 20% son sugestivas del diagnóstico de asma.



**Figura 8–2.** Diagnóstico espirométrico de asma. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS ADICIONALES

- En los pacientes con sintomatología sugestiva de asma pero con pruebas de función pulmonar normales se pueden realizar pruebas de hiperreactividad bronquial con metacolina, histamina, manitol o prueba de ejercicio para establecer el diagnóstico de asma.<sup>9</sup>
- Pruebas cutáneas para alérgenos y mediciones de IgE séricas son otro grupo de estudios que se pueden realizar. La presencia de alergias aumenta la probabilidad del diagnóstico de asma, además de que ayuda a identificar factores de riesgo que podrían precipitar la sintomatología.<sup>9</sup>

## CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente el grado de sintomatología, la limitación del flujo de aire y la variabilidad en las pruebas de función pulmonar han permitido que el asma se clasifique por su gravedad (asma leve intermitente, asma leve persistente, asma moderada persistente, asma severa persistente) en donde se tomaba en cuenta la frecuencia de síntomas en el día y la noche, y el FEV1<sup>1</sup> (cuadro 8–2).

Sin embargo, la severidad no es una característica invariable, sino que puede variar con los meses o los años en pacientes con asma, por lo que la nueva clasifi-

**8-2. Clasificación del asma de acuerdo con su gravedad**

Clasificación	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	FEV1
Asma leve intermitente	< 2 días por semana	< 2 noches por mes	< 80%
Asma leve persistente	< 2 días por semana	< 2 meses por mes	60 a 80%
Asma moderada persistente	Diario	< 1 noche por semana	60 a 80%
Asma severa persistente	Continuo	Frecuente	< 60%

cación por nivel de control, propuesta por la Iniciativa Global del Asma (GINA) en 2009, es más relevante y útil para el manejo del asma<sup>1</sup> (cuadro 8-3).

**MANEJO NO FARMACOLÓGICO**

Hay una fuerte percepción de que existen muchos factores ambientales y dietéticos que intervienen en el asma y que evitándolos se reduciría significativamente la necesidad de tratamiento farmacológico. Sin embargo, es difícil obtener pruebas de que el tratamiento no farmacológico sea eficaz. Se ha sugerido la profilaxis primaria y la secundaria.

**Profilaxis primaria**

La evidencia de la profilaxis primaria se basa principalmente en estudios observacionales. Se ha postulado el evitar la exposición a alérgenos domésticos (como

**8-3. Niveles de control del asma**

Características	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas diurnos	No (2 o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	Tres o más características del asma parcialmente controlado
Limitación en actividades	No	Alguna	
Síntomas nocturnos que despiertan al paciente	No	Alguna	
Necesidad de medicamento de rescate	No (2 o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	
Función pulmonar (PEF/FEV1)	Normal	< 80% valor predictivo o mejor valor personal	
Exacerbaciones	No	Uno o más/año	Una vez a la semana

PEF: pico de flujo espiratorio; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

ácaros del polvo, mascotas, etc.), promover la lactancia materna, el aceite de pescado y los probióticos; sin embargo, no se ha relacionado ninguna de estas medidas con una disminución en la incidencia del asma.<sup>11</sup> El tabaquismo, por otra parte, sí está fuertemente implicado en un mayor riesgo de padecer asma durante la infancia.<sup>12</sup>

### Profilaxis secundaria

A diferencia de la profilaxis primaria, evitar la exposición a alérgenos domésticos,<sup>13</sup> tabaquismo<sup>14</sup> e implementar inmunizaciones frecuentes tiene un impacto positivo sobre la reducción de los síntomas en los pacientes con asma.

Respecto a la dieta se ha propuesto que la baja ingesta de sodio disminuye los síntomas de asma; sin embargo, no existe a la fecha ningún estudio bien estructurado que avale esta recomendación.<sup>15</sup> Por otra parte, la dieta alta en magnesio sí ha demostrado un beneficio en los síntomas, ya que este elemento es un relajante del músculo liso.<sup>16</sup>

## MANEJO FARMACOLÓGICO

Los objetivos principales del manejo farmacológico incluyen:<sup>1</sup>

- Ausencia de síntomas diurnos.
- Ausencia de síntomas nocturnos.
- Evitar el uso de medicamento de rescate.
- No limitar la actividad física.
- Función pulmonar normal, con mínimos efectos adversos.

A continuación se citan los principales medicamentos utilizados en el tratamiento crónico.

### Broncodilatadores

Actúan directamente sobre el músculo liso de las vías respiratorias, proporcionan alivio rápido de los síntomas pero no tienen ninguno efecto sobre el proceso inflamatorio de base. En este rubro hay tres grupos de medicamentos:<sup>1,8</sup>

1. **β agonistas:** activan los receptores betaadrenérgicos, los cuales interfieren en la adenilciclase, incrementando el AMP cíclico y por consiguiente la relajación del músculo liso. Además poseen otros efectos, como inhibición y liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos e inhibición de la activación neuronal. Su principal presentación es en inhalador.

Existen los  $\beta$  agonistas de acción corta, cuya duración de acción es de tres a seis horas (salbutamol, albuterol y terbutalina), y los  $\beta$  agonistas de larga duración, cuyo tiempo de acción es de 12 h. Habitualmente se administran dos veces al día y se recomienda fuertemente su asociación con un corticosteroide inhalado (salmeterol y formeterol). Los principales efectos adversos son mialgias y palpitaciones.<sup>1,8</sup>

2. **Anticolinérgicos:** son antagonistas de los receptores muscarínicos, por lo que previenen el broncoespasmo inducido por los nervios colinérgicos; sin embargo, son menos efectivos que los  $\beta$  agonistas debido a que éstos sólo actúan sobre una de las vías causantes de la broncoconstricción. Su inicio de acción es lento, siendo de 90 min. El principal fármaco utilizado es el bromuro de ipratropio. El efecto adverso más común es la boca seca y en ancianos puede causar retención urinaria y glaucoma.<sup>1,8</sup>
3. **Teofilina:** se solía utilizar con mucha frecuencia. Su efecto broncodilatador se debe a inhibición de la fosfodiesterasa en la célula de músculo liso, lo que lleva a un incremento en el AMP cíclico y por lo tanto a broncodilatación. Sin embargo, su frecuencia de uso ha disminuido debido a sus efectos adversos dependientes de la dosis (náusea, vómito y cefalea) y altas concentraciones plasmáticas (arritmias cardíacas, convulsiones y muerte súbita). A pesar de esto, su adición en pacientes con asma severa aún muestra beneficios. La presentación intravenosa es la aminofilina, que se utiliza en el tratamiento de la crisis asmática. Su metabolismo es hepático por medio del CYP450, por lo que deben vigilarse estrechamente sus niveles séricos cuando se administre en conjunto con otros medicamentos que se metabolizan por la misma vía.<sup>1</sup>

## TERAPIA DE CONTROL

1. **Corticosteroides inhalados (ICS):** estos medicamentos son los más efectivos en la terapia de control de pacientes asmáticos. Reducen el número de células inflamatorias (linfocitos T, eosinófilos, mastocitos). El mecanismo de acción molecular es complejo, pero básicamente inhibe la expresión de genes que codifican para la síntesis de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias. Por otra parte activan genes antiinflamatorios, como los que codifican para MAP cinasa y fosfatasa-1, e incrementan la expresión de  $\beta$ 2 receptores. Se consideran los medicamentos de primera línea; si los síntomas no mejoran, se sugiere añadir un  $\beta$  agonista de acción prolongada. No se han reportado efectos sistémicos adversos importantes. Entre los utilizados con más frecuencia están el dipropionato de be-

clometasona, la budesonida, la ciclesonida, la fluticasona y el furoato de mometasona.<sup>1,8</sup>

2. **Corticosteroides sistémicos:** se han usado intravenosos (hidrocortisona y metilprednisolona) para el tratamiento del asma aguda severa; también se ha demostrado que son igual de efectivas las dosis vía oral de prednisona 30 a 45 mg/día. En caso de que el paciente requiera uso prolongado del corticosteroide se sugiere administrar la mínima dosis posible, debido a que el uso crónico se ha relacionado con efectos adversos como obesidad troncal, hipertensión, diabetes, depresión y osteoporosis.<sup>8</sup>
3. **Antileucotrienos:** son broncoconstrictores potentes que se activan mediante receptores LT1 en los eosinófilos. Los antileucotrienos (como el montelukast y el zafirlukast) bloquean a estos receptores; son útiles en el tratamiento de pacientes con dosis bajas de esteroides inhalados con escasa respuesta.<sup>8</sup>

Debe realizarse un adecuado abordaje del control del asma en cada paciente para lograr establecer el tratamiento actual, la adherencia al tratamiento y el nivel de control del asma.

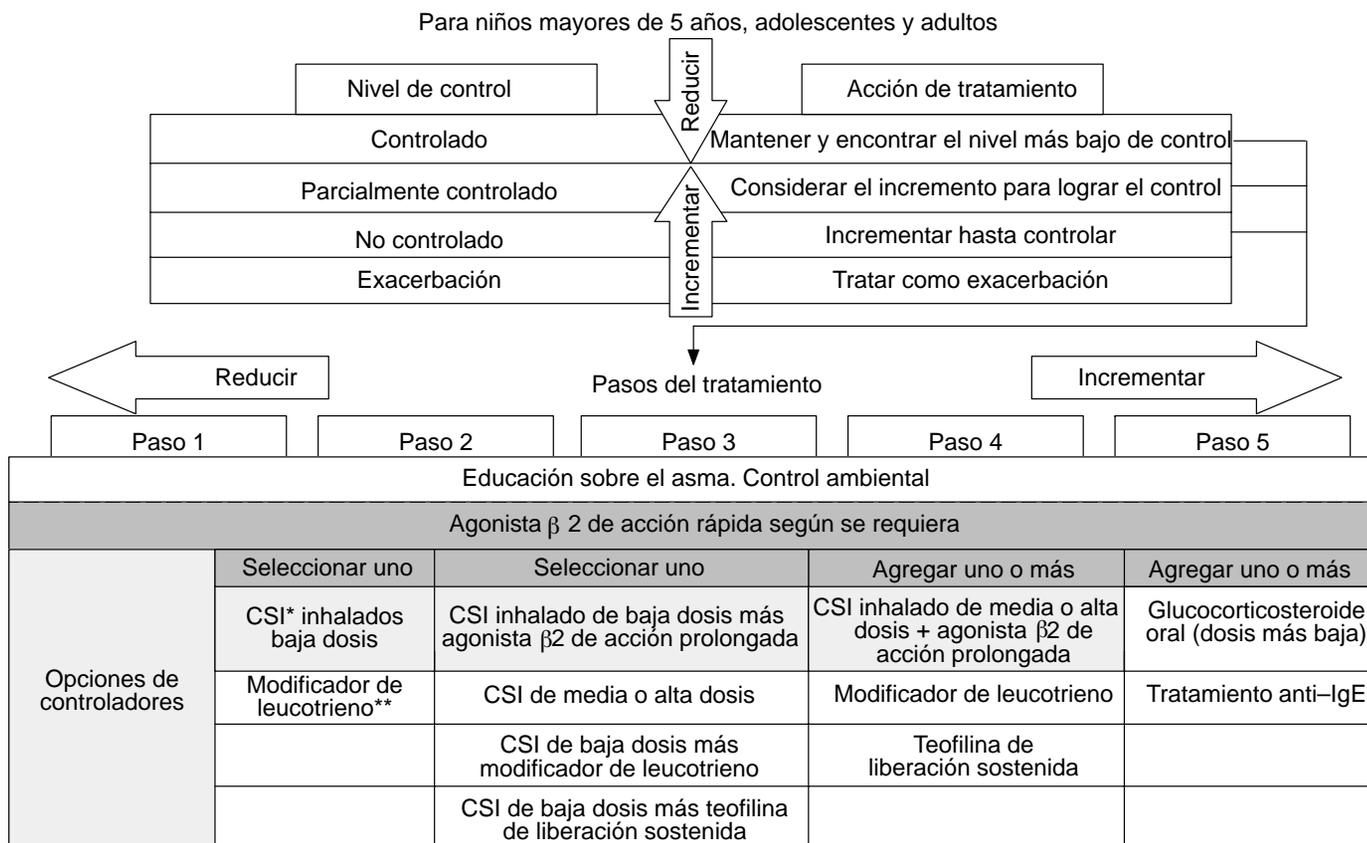
La Iniciativa Global del Asma (GINA) propone cinco escalones de tratamiento para cada paciente con diagnóstico reciente y para aquellos que no hayan recibido tratamiento.

Se sugiere que estos pacientes sean ubicados en el paso 2 (si el paciente está muy asintomático, en el paso 3). En cada uno de los pasos deberá utilizarse el tratamiento de rescate para el alivio de los síntomas, según sea necesario<sup>1</sup> (figura 8-3).

El monitoreo continuo es esencial para lograr mantener el control y establecer la dosis terapéutica más baja, para así minimizar los costos. Los pacientes deberán ser valorados cada mes o cada tres meses; sin embargo, después de una exacerbación el seguimiento deberá ser en 15 días o un mes. En cada visita y después de un adecuado interrogatorio se sugiere el siguiente ajuste de medicamento:

- Si el asma no está controlada con el tratamiento actual habrá que avanzar en los pasos del tratamiento. Siempre será necesario interrogar al paciente sobre la técnica de aplicación de los medicamentos.<sup>1</sup>
- Si el paciente se encuentra parcialmente controlado habrá que valorar el avanzar en los pasos del tratamiento.<sup>1</sup>
- Si el paciente se encuentra controlado por lo menos tres meses se podrían disminuir lentamente los pasos de tratamiento.<sup>1</sup>

Los pacientes que no logran alcanzar un nivel aceptable de control ubicándose en el paso 4 de tratamiento pueden considerarse pacientes con asma de difícil control.



**Figura 8-3.** Propuesta escalonada de tratamiento según la Iniciativa Global del Asma (GINA). \* GCEI: glucocorticosteroides inhalados. \*\* Antagonista del receptor o inhibidores de la síntesis.

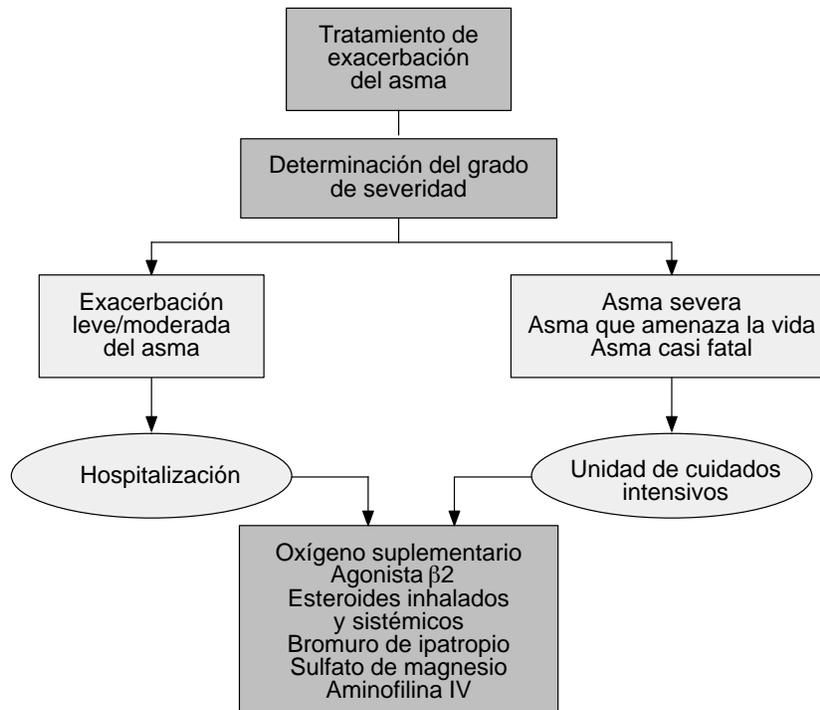
## TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN DEL ASMA

Las exacerbaciones del asma son episodios de aumento progresivo de disnea, tos o sibilancias. Los pacientes en alto riesgo de presentar muerte relacionada con el asma requieren un tratamiento urgente. Debido a esto se realizó una clasificación para valorar el grado de severidad de todos los pacientes que presentan exacerbación por el asma:<sup>8</sup>

1. Exacerbación leve del asma.
  - Tipo 1: amplia variabilidad del PEF (> 40% de variabilidad diurna durante 50% de un periodo de 150 días) a pesar de tratamiento intensivo.
  - Tipo 2: ataque severo que se inicia súbitamente después de haber presentado un adecuado control.
2. Exacerbación moderada del asma. Incremento de los síntomas, < 50 a 75% del PEF.
3. Asma aguda grave. Cualquiera de los siguientes: PEF de 35 a 50% del predicho, frecuencia respiratoria < 25/min, frecuencia cardiaca < 110/min, inhabilidad para completar una oración durante la plática.
4. Asma que amenaza la vida. En los pacientes que presentan nivel de conciencia alterado, fatiga, arritmias, hipotensión, cianosis, tórax silente, escaso esfuerzo respiratorio, PEF < 33% del predicho, saturación arterial de oxígeno < 92% y PaCO<sub>2</sub> normal.
5. Asma casi fatal. Hipercapnia o requerimiento de ventilación mecánica.

Una vez clasificado el paciente se procederá al manejo intensivo, el cual deberá incluir (figura 8-4):

1. Oxígeno suplementario en todos los pacientes hipoxémicos con asma aguda grave para mantener una saturación de oxígeno de 94 a 98%.
2. Las dosis altas de β<sub>2</sub> agonistas de acción corta administrados en nebulizaciones son el tratamiento de primera elección y debe iniciarse tan pronto como sea posible. Se sugiere reservar la administración intravenosa para los pacientes en quienes no se puedan usar las nebulizaciones.
3. En pacientes con pobre respuesta al bolo inicial de nebulización con β<sub>2</sub> agonistas se puede considerar el empleo de nebulización de manera continua; por ejemplo, dosis repetidas de agonistas β<sub>2</sub> cada 5 a 15 min o administración continua de nebulizaciones de 5 a 10 mg/h.
4. Respecto al uso de esteroides, éstos disminuyen la mortalidad, las recaídas, la admisión hospitalaria subsecuente y el requerimiento de agonistas β<sub>2</sub> de corta acción, por lo que deben administrarse de manera temprana en el tratamiento de la exacerbación del asma. Se sugiere iniciar con prednisona en



**Figura 8-4.** Algoritmo de tratamiento de la exacerbación del asma.

dosis de 40 a 50 mg cada 24 h por lo menos cinco días; en quienes no se puede instaurar la vía oral se puede administrar hidrocortisona intravenosa en dosis de 400 mg/día (cuatro dosis de 100 mg). Asimismo, se ha sugerido el uso de esteroides inhalados en conjunto con los esteroides sistémicos, ya que suelen tener un efecto aditivo favorable.

5. El bromuro de ipratropio en nebulización en dosis de 0.5 mg cada cuatro a seis horas se puede añadir al tratamiento con agonista  $\beta_2$ .
6. El uso de sulfato de magnesio proporciona un efecto broncodilatador. Se considera el sulfato de magnesio en los pacientes con asma grave que no hayan respondido al tratamiento antes mencionado o en aquellos con asma que amenaza la vida. La dosis recomendada va de 1 a 2 g intravenoso durante 20 min.
7. Algunos pacientes con asma casi fatal se benefician de la administración de aminofilina intravenosa. Se sugiere iniciar con dosis de carga de 5 mg/kg en 20 min y después dosis de mantenimiento de 0.5 a 0.7 mg/kg/h. Los efectos adversos más frecuentes son náusea, vómito y en casos graves arritmias.

## REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA): *Global strategy for asthma management and prevention*, 2009.
2. British Guideline on the diagnosis of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl 1):i1–i94.
3. **Rosemwasser BW**: Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):S799–S815.
4. **Bousquet J, Jeffery P**: Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720–1745.
5. **Tonnel A, Tillie L**: IgE dependent hypersensitivity and allergic inflammation. *Rev Prat* 2007;57:1306–1312.
6. **Magnan A**: Pathophysiological mechanism of asthma and atopy: old and new concepts. *Bull Acad Natl Med* 2000;189:1451–1459.
7. **Chetta A, Foresi A**: Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111:852–857.
8. *British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline*. 2009.
9. **Hunter C, Brightling C**: A comparison of the validity of different diagnostic test in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051–1057.
10. **Quanje P, Lebowitz M**: Peak expiratory flow: conclusion and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:2S–8S.
11. **Hovell M, Meltzer S**: Asthma management and environmental tobacco smoke exposure reduction in Latino children: a controlled trial. *Pediatrics* 2002;110:946–956.
12. **Rasmussen F**: Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000;117:1330–1335.
13. **Peroni D**: Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442–1446.
14. **Chalmers G, Thomson L**: Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–230.
15. **Arden K**: Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001;4.
16. **Blitz M**: Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2005;2.



---

## Crisis hipertiroideas

---

*Diana Laura Ferrusquía Toriz, Rogelio Zacarías Castillo*

### INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis es un estado que afecta a cerca de 2% de las mujeres y a 0.2% de los hombres en la población general. La prevalencia de hipertiroidismo con manifestaciones clínicas en las regiones geográficas no endémicas para deficiencia de yodo ocurre en dos de cada 1 000 habitantes, mientras que la forma subclínica en la misma ubicación tiene una prevalencia de seis por cada 1 000 personas. En la actualidad y de acuerdo con un estudio observacional realizado en el Reino Unido en 2005,<sup>1</sup> la prevalencia de la tormenta tiroidea es de 16 de 750 pacientes que se presentan con hipertiroidismo a los servicios de urgencias y casi siempre es precipitado por sepsis, cetoacidosis diabética, cirugía, tratamiento con <sup>131</sup>I o el uso de contrastes yodados por vía intravenosa. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo y sus tratamientos se han relacionado con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En el contexto del perioperatorio de la cirugía tiroidea y de la cirugía no tiroidea en el paciente hipertiroideo es importante conocer la fisiopatología, las causas y el tratamiento oportuno de esta entidad, para reducir la morbilidad asociada.

### DEFINICIONES

**Tirotoxicosis:** se refiere al aumento en la concentración de hormonas tiroideas circulantes y no distingue el origen de dichas hormonas; es decir, incluye tanto a la producción endógena como al aporte exógeno.

**Hipertiroidismo:** implica que el origen del exceso de hormona tiroidea es secundario a un aumento en la síntesis y la liberación de la misma.<sup>2</sup>

**Crisis hipertiroidica:** se refiere a los síntomas y signos de descontrol de la enfermedad encontrados en un paciente con diagnóstico previo de hipertiroidismo.

**Tormenta tiroidea:** se refiere al máximo grado de la tirotoxicosis y se determina mediante la puntuación asignada por la escala de Burch–Wartofsky<sup>3</sup> (cuadro 9–1).

Estos términos no son excluyentes e implican diferencias sutiles en la etiología, aunque comparten características clínicas y fisiopatológicas básicas que finalmente dictarán también coincidencias en los objetivos del tratamiento como una misma entidad.

## **METABOLISMO DEL YODO Y SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS**

Las hormonas tiroideas son piezas clave como reguladoras del metabolismo y del desarrollo. La glándula tiroides sintetiza y libera triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ), que son las únicas hormonas de los organismos vertebrados que contienen yodo.<sup>4</sup> Para sintetizarlas, la hormona estimulante de tiroides (TSH) induce la síntesis de tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO), cotransportador sodio–yodo (NIS), así como la actividad de la NADPH oxidasa para la formación de peróxido de hidrógeno, todas ellas necesarias para la síntesis de hormona tiroidea.<sup>5</sup> Los tirocitos captan yodo de la circulación mediante el cotransportador NIS y se difunden hacia su membrana apical por gradiente electroquímico. En dicha membrana se unen a la pendrina, que es un transportador yodo/cloro y cuya mutación origina el síndrome de Pendred, en que hay bocio por defecto en la organificación del yodo y sordera sensorineural.<sup>6</sup>

En la misma membrana, pero en la cara folicular, están las moléculas de tiroglobulina que captan al yodo y lo oxidan para formar 3,5'-diyodotirosina y 3-monoyodotirosina mediante la peroxidasa tiroidea (TPO) y el peróxido de hidrógeno. Aun unidos a la tiroglobulina, estos residuos yodados se unen para formar  $T_3$  y  $T_4$ .<sup>7</sup> Mediante la TSH y la yodinación de la tiroglobulina en su extremo N-terminal también se promueve la exposición de su sitio catabólico y la separación del complejo de la membrana celular, probablemente para aumentar la disponibilidad de las hormonas. La molécula de tiroglobulina ya madura es secretada al lumen folicular formando la mayor parte del coloide; allí se almacena junto con los residuos MIT y DIT que no están unidos a ella. Posteriormente el complejo es endocitado por la célula y se une a los lisosomas en que  $T_4$  y  $T_3$  son rápidamente separadas de la estructura proteica de tiroglobulina y transporta-

Cuadro 9–1. Clasificación de Burch y Wartofsky

Parámetros de diagnóstico	Puntuación
<b>Disfunción termorregulatoria</b>	
Temperatura °F (°C)	
99 a 99.9 (37.2 a 37.7)	5
100 a 100.9 (37.8 a 38.2)	10
101 a 101.9 (38.3 a 38.8)	15
102 a 102.9 (38.9 a 39.2)	20
103 a 103.9 (39.3 a 39.9)	25
≥104.0 (≥ 40.0)	30
<b>Efectos sobre el sistema nervioso central</b>	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderada (delirio, psicosis, letargo extremo)	20
Severa (convulsiones, coma)	30
<b>Disfunción gastrointestinal–hepática</b>	
Ausente	0
Moderada (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal)	10
Severa (ictericia inexplicada)	20
<b>Disfunción cardiovascular</b>	
<b>Taquicardia (latidos/minuto)</b>	
90 a 109	5
110 a 119	10
120 a 129	15
≥ 140	25
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	
Ausente	0
Leve (edema pedal)	5
Moderada (estertores bibasales)	10
Severa (edema pulmonar)	15
<b>Fibrilación auricular</b>	
Ausente	0
Presente	10
<b>Eventos precipitantes</b>	
Ausente	0
Presente	10

Sistema de puntuación: una puntuación de 45 o más es muy sugestiva de tormenta tiroidea, una puntuación de 25 a 44 sugiere tormenta inminente y una puntuación por debajo de 25 es poco probable que presente una tormenta tiroidea.

das fuera del sistema lisosomal, en donde una cantidad de  $T_4$  es convertida a  $T_3$  por una 5'-desyodasa similar a la que se encuentra en los tejidos periféricos. La tiroglobulina no utilizada y las moléculas de MIT y DIT son devueltas al coloide para almacenamiento y maduración. Después, las hormonas tiroideas salen del

tirocito por un sistema de transporte saturable y estereoespecífico todavía no bien caracterizado.<sup>8</sup>

La  $T_4$  es el producto principal de la secreción tiroidea, que mediante la actividad de la 5'-desyodasa a nivel de la glándula y en los tejidos periféricos se transforma en  $T_3$ , que es biológicamente más activa. En el plasma, 99% de  $T_3$  y  $T_4$  se encuentran unidas a proteínas, principalmente a la globulina de unión a tiroxina (TBG) y en menor proporción a la transtiretina y la albúmina. Para ejercer sus efectos,  $T_3$  y  $T_4$  deben separarse de sus proteínas transportadoras y unirse a sus receptores, que se encuentran en el interior de las células. Existen cuatro isoformas principales de receptores de hormonas tiroideas y todas ellas poseen un dominio central de unión a DNA que está formado por dos dedos de zinc, un dominio de unión a ligando en el extremo carboxilterminal, un sitio de transactivación y un dominio aminoterminal con una función no bien establecida.<sup>5</sup> En cuanto  $T_3$  se une al receptor de hormona tiroidea, el complejo resultante se homodimeriza con otro complejo similar o con otra isoforma de receptor de hormona tiroidea u otro receptor de hormona esteroidea, y así modula su unión a los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TREs). Los TREs son secuencias específicas en el DNA que son reguladoras de los genes blanco. La unión de  $T_3$  con su receptor y a los TREs se traduce en acetilación de las histonas del DNA con los resultantes cambios conformacionales de la cromatina y un aumento o disminución en la expresión génica.<sup>9</sup>

## ETIOPATOGENIA DEL HIPERTIROIDISMO

La causa más común de la tirotoxicosis es la enfermedad de Graves, por la producción de un anticuerpo dirigido al receptor de TSH y con función activadora.<sup>10</sup> Otras causas comunes incluyen el bocio multinodular y el adenoma tóxico, en que hay liberación autónoma de hormonas tiroideas sin estímulo ni supresión por TRH, probablemente por mutaciones en el gen del receptor de TSH, con activación constitutiva.<sup>11</sup> La tiroiditis es un proceso inflamatorio que causa ruptura folicular con liberación de su contenido a la circulación sistémica y puede ser secundaria a infecciones virales, trauma, autoinmunidad exacerbada posterior al parto, infiltración linfocítica o inducida por fármacos.<sup>12</sup> La tirotoxicosis facticia ocurre secundaria a la suplementación tiroidea en pacientes con hipotiroidismo y en algunos casos por ingesta de productos animales con altas cantidades de hormonas tiroideas.<sup>13</sup> El exceso en el aporte de yodo es otra causa de hipertiroidismo, principalmente en pacientes con nódulos tiroideos o enfermedad de Graves en las etapas subclínicas, como en la tirotoxicosis secundaria al uso de contraste yodado intravenoso para estudios de imagen. Algunas causas menos frecuentes son los

adenomas hipofisarios productores de TSH,<sup>14</sup> algunos tumores trofoblásticos como la mola hidatiforme y el coriocarcinoma por la homología parcial de la GnRH con la TRH y la producción ectópica de hormonas tiroideas, como en el *struma ovarii* o el cáncer de tiroides diferenciado metastásico productor.<sup>15</sup> El uso de litio, interferón alfa o leuprolide también es causa de hipertiroidismo, mediado por mecanismo inmunitario y toxicidad directa hacia las células foliculares.<sup>16</sup> Se han reportado casos de tirotoxicosis de etiología autoinmunitaria tras el trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>17</sup> La exposición a amiodarona es otra causa de tirotoxicosis que será abordada posteriormente por su uso frecuente y las particularidades de su fisiopatología y tratamiento.

## CUADRO CLÍNICO

La tirotoxicosis es un estado hipermetabólico con exceso de producción de energía en relación con su gasto, que se traduce en aumento en la producción de calor con intolerancia al mismo, aumento en la sudoración e incluso hipertermia. A nivel neuropsiquiátrico se manifiesta con deterioro en la memoria y la concentración, ansiedad, labilidad emocional, psicosis o coma.<sup>18</sup> Se ha documentado también el riesgo aumentado de hipotiroidismo congénito central en hijos de madres con enfermedad de Graves con descontrol durante el embarazo. En el tracto digestivo aumentan las contracciones peristálticas del intestino delgado, con lo que se acelera el tránsito. A nivel óseo el hipertiroidismo se traduce en pérdida ósea y reducción de la densidad mineral que en estudios prospectivos condiciona un aumento de 1.8 del riesgo relativo de fracturas de fémur en mujeres mayores de 65 años de edad en comparación con mujeres de la misma edad sin hipertiroidismo, aunque este riesgo parece no ser totalmente contrarrestado tras la sustitución hormonal.<sup>19</sup> En las mujeres se puede encontrar oligomenorrea o amenorrea por interferencia de las hormonas tiroideas en la señalización de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y en la periodicidad de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). Los hombres con hipertiroidismo cursan con un estado de hiperestrogenismo por aumento en la concentración sérica de la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG), con disminución de la depuración del estradiol y aumento en la conversión de la androstenediona a estrona y estradiona, causando ginecomastia y disminución en la libido hasta en 10% de los pacientes.<sup>20</sup>

Tal vez la implicación más importante del hipertiroidismo se encuentre a nivel cardiovascular, ya que condiciona gran morbilidad y constituye la principal causa de muerte en los pacientes con crisis tiroideas. El efecto vascular principal de las hormonas tiroideas es la vasodilatación mediada por óxido nítrico. En el corazón

la T<sub>3</sub> induce también la síntesis de proteínas miofibrilares, de fosfolambán y de ATPasa activada por calcio, con lo que aumenta la contractilidad mediante disminución de la velocidad de la relajación ventricular e inicialmente también incrementa el gasto cardíaco. El requerimiento de oxígeno miocárdico también aumenta, así como el espasmo coronario, con mayor riesgo de cardiopatía isquémica.<sup>21</sup>

El ritmo cardíaco se incrementa y constituye el signo más frecuente en el hipertiroidismo en forma de taquicardia sinusal. La fibrilación auricular se presenta hasta en 15% de los pacientes y puede ser el signo clínico inicial en pacientes con uso crónico de β bloqueadores, probablemente por el aumento en la actividad supraventricular ectópica y el acortamiento de la duración del potencial de acción secundario a la inducción de la expresión de canales iónicos de sodio, potasio y calcio en la membrana del miocito.<sup>22</sup> A pesar de los cambios adaptativos inducidos por las hormonas tiroideas que optimizan la contractilidad y la función cardíaca, algunos pacientes pueden presentar falla cardíaca ya que aumenta la resorción renal de sodio y con ella la de agua, resultando en mayor volumen circulante, hipertensión venocapilar y derrame pleural y pericárdico.<sup>23</sup>

En la tormenta tiroidea, además de las características clínicas enunciadas previamente los pacientes pueden presentar necrosis hepática y obstrucción intestinal de etiología isquémica. Las características más importantes fueron agrupadas por Burch y Wartofsky en una escala (cuadro 9–1) en que se asignó un puntaje a las manifestaciones de cada variable para estimar la probabilidad de presentar esta emergencia:

- a. Con alta probabilidad de tormenta tiroidea si = 45 puntos.
- b. Con inminencia de tormenta tiroidea si es de 25 a 44 puntos.
- c. Con baja probabilidad de presentarse cuando < 25 puntos.<sup>24</sup>

La importancia del diagnóstico de la tormenta tiroidea permite iniciar el tratamiento apropiado desde la valoración inicial para reducir la mortalidad asociada a la entidad, que en diferentes series se ha reportado de 10 a 75%.<sup>25</sup>

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Independientemente de la etiología, lo indicado es realizar mediciones de TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres, ya que al no encontrarse unidas a proteínas son menos susceptibles a modificaciones secundarias al uso concomitante de otros medicamentos o comorbilidades en el paciente. Por ejemplo, en el embarazo, el uso de estrógenos u opioides exógenos y la hepatitis infecciosa, pueden encontrarse niveles falsamente elevados de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> total, porque estas condiciones inducen aumento en

la concentración de la globulina de unión a hormonas tiroideas. Asimismo, los índices de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres son modificados por el uso de medicamentos comunes, como fenitoína, heparina, antiinflamatorios no esteroideos, furosemida, salicilatos, carbamazepina y diazepam.

Hasta en 95% de los pacientes con tirotoxicosis las hormonas T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se encuentran elevadas con TSH < 0.05 en los casos de sobreproducción de hormonas tiroideas, como en las tiroiditis. En estos casos también será necesario buscar la presencia de los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH para conocer la etiología específica. La tasa T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> puede orientar a la etiología específica de la tirotoxicosis, que en casos como la enfermedad de Graves y el bocio tóxico difuso es mayor de 20, y en pacientes con tiroiditis, aporte exógeno de levotiroxina o sobredosis de yodo esta relación es menor de 20.<sup>26</sup> En los pacientes con TSH suprimida, a pesar de realizar los estudios de laboratorio mencionados, es difícil conocer la etiología específica que desencadenó la tirotoxicosis y es posible emplear la gammagrafía tiroidea con <sup>131</sup>I como un auxiliar diagnóstico.

Además, es posible encontrar hipercalcemia por aumento en la resorción ósea, hiperglucemia por inhibición de la secreción de insulina mediada por catecolaminas, leucocitosis, aumento de deshidrogenasa láctica, bilirrubinas y otras enzimas hepáticas. Algunos pacientes también pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal relativa, ya que las hormonas tiroideas inducen la expresión de un mayor número de receptores de catecolaminas.<sup>27</sup>

## Amiodarona e hipertiroidismo

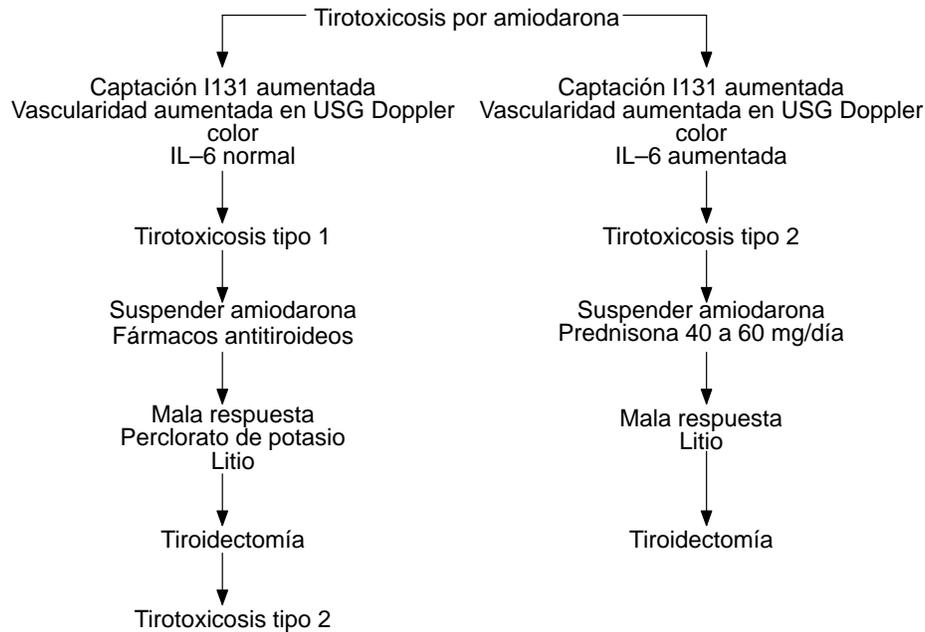
La amiodarona es un antiarrítmico clase III de uso común en arritmias ventriculares, taquicardia auricular paroxística y fibrilación auricular en adultos. En EUA hasta 3% de los pacientes que la utilizan de forma crónica desarrollan tirotoxicosis asociada a su uso, y la prevalencia de este efecto aumenta hasta 10% en los pacientes de las áreas geográficas deficientes en yodo. La tirotoxicosis asociada a la amiodarona ocurre por la gran cantidad de yodo contenido en ésta, el cual se disocia del fármaco y se libera como yodo libre suprimiendo la producción y liberación de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> durante las dos primeras semanas del tratamiento por el efecto Wolff–Chaikoff. Posteriormente en pacientes con patología tiroidea de base como la enfermedad de Graves o el bocio multinodular, con la acumulación de yodo habrá síntesis y liberación acelerada de hormonas tiroideas por el fenómeno Jod–Basedow, en la tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1.<sup>28</sup> En los pacientes sin enfermedad tiroidea previa el exceso de yodo es tóxico para las células foliculares, lo que se traduce clínicamente en tiroiditis con gran liberación de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> preformadas a la circulación con duración aproximada de seis meses a dos años en promedio. La tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1 es más común

en las áreas geográficas deficientes en yodo, mientras que la de tipo 2 tiene mayor prevalencia en los países sin dicha deficiencia. Con lo anteriormente descrito puede justificarse la medición rutinaria de hormonas tiroideas en los pacientes que iniciarán tratamiento con amiodarona, durante el curso de dicho tratamiento y hasta un año después de la suspensión del mismo, con una frecuencia de hasta cada tres meses o al sospecharse de tirotoxicosis.<sup>29</sup>

Determinar el tipo específico de tirotoxicosis asociada a amiodarona tiene una importancia terapéutica, ya que cada una se trata con diferentes medicamentos. Para conocer la diferencia se ha propuesto el uso de la gammagrafía tiroidea, típicamente con captación aumentada en la tirotoxicosis asociada a amiodarona tipo 1, aunque sobre todo en las regiones sin bocio endémico suele haber muchos falsos negativos por disminución en la captación dada por la concentración alta de yodo intratiroidea.<sup>30</sup> Como marcadores bioquímicos, se ha visto que la IL-6 se expresa en niveles más altos en el tipo 2 que en el tipo 1, pero es un marcador inespecífico que también puede elevarse en falla cardíaca o enfermedad de Graves. Tal vez la prueba más útil hasta el momento sea el ultrasonido Doppler a color, en que el hallazgo de vascularidad ausente prácticamente hace el diagnóstico de tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 2, con flujo difuso, en parches o aumentado en el tipo 1.<sup>31</sup> El abordaje y el tratamiento pueden resumirse en el algoritmo propuesto (figura 9-1).

## Manejo del hipertiroidismo

El hipertiroidismo habitualmente se trata con tionamidas, de las cuales existen los tiouracilos y los imidazoles. El fármaco más utilizado es el tiamazol, que interfiere con la actividad de la TPO para la oxidación y organificación del yodo y en el proceso de acoplamiento en donde los residuos yodados en la tiroglobulina se unen para formar  $T_3$  y  $T_4$ . El propiltiouracilo puede también inhibir la actividad de la desyodasa tipo 1 y con ello la conversión de  $T_4$  a  $T_3$  a nivel periférico. El tiamazol puede administrarse cada 24 h con una adecuada efectividad a pesar de su vida media sérica de seis a ocho horas, ya que alcanza concentraciones intratiroideas adecuadas hasta durante 20 h. Por otra parte, el propiltiouracilo debe administrarse al menos en dos dosis al día por su vida media de dos horas y su mecanismo de acción de inhibición reversible de la TPO.<sup>32</sup> Ambos tipos de tionamidas se asocian con alteraciones en el sentido del gusto, artralgias y urticaria hasta en 5% de los pacientes; la mayoría de éstos tienen una buena respuesta a la administración de antihistamínicos, aunque la mitad de los pacientes con efecto adverso asociado a un fármaco presentarán reactividad cruzada con otra tionamida y requerirán la administración de yodo radiactivo como tratamiento definitivo.<sup>33</sup> El efecto adverso más grave asociado al uso de las tionamidas es la



**Figura 9-1.** Tirotoxicosis inducida por amiodarona.

agranulocitosis, que se aprecia en 0.2 a 1% de los casos como una reacción idiosincrásica. En su mayoría, este efecto se presenta en los primeros tres meses del tratamiento y en pacientes que reciben dosis mayores de 30 mg/día. El paciente con agranulocitosis puede presentar fiebre y odinofagia, con sobreinfección por *Pseudomonas aeruginosa* confirmada por hemocultivo, por lo que deberá iniciar tratamiento antimicrobiano dirigido de forma temprana.<sup>34</sup> Otros efectos menos comunes son la hepatotoxicidad colestásica o alérgica y la vasculitis.

Los  $\beta$  bloqueadores se utilizan para el control de los síntomas adrenérgicos y cardiovasculares, principalmente por la gran cantidad de receptores de catecolaminas a nivel cardíaco. En dosis altas de hasta 160 mg/día, el propranolol también reduce los niveles de la 5'-desyodasa para disminuir la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Otros  $\beta$  bloqueadores utilizados son el atenolol, el metoprolol y el nadolol, en pacientes con falla cardíaca o neumatía obstructiva crónica, y se utilizan para mejorar el apego al tratamiento ya que se administran en intervalos de 12 a 24 h.<sup>5</sup>

Hay otros medicamentos utilizados para el manejo del hipertiroidismo, pero en general se reservan para los pacientes con intolerancia a las tionamidas. Tal es el caso del perclorato de potasio, que se usa sobre todo en los pacientes con tirotoxicosis asociada a amiodarona o sobrecarga de yodo, y que funciona mediante la inhibición competitiva con el yodo a nivel del NIS.<sup>35</sup> Este medicamento

se ha utilizado desde la década de 1950, aunque poco desde los reportes de su alta relación con la toxicidad hematológica.<sup>36</sup> Desde su reintroducción para el tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1 se usa en cursos cortos de tratamiento, con desarrollo de anemia aplásica en 2 a 3% de los pacientes y en dosis de 400 a 600 mg/día, aunque asciende hasta 16% en dosis de 1.2 a 2 g/día<sup>37</sup> en preparación de ablación tiroidea con yodo radiactivo. También se ha utilizado el litio, que disminuye el acoplamiento de yodotirosinas para formar T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> y que en dosis de 750 a 900 mg/día en tres dosis diarias induce el eutiroidismo con éxito en la mayoría de los pacientes tratados en un tiempo promedio de cuatro semanas.<sup>38</sup>

Otros fármacos, como el yodo, el ácido iopanoico y la colestiramina, son parte de la segunda línea del tratamiento, aunque se utilizan sobre todo en el contexto de las crisis hipertiroideas. La solución de Lugol es un fármaco constituido por yodo inorgánico con un contenido total de yodo de 150 mg/mL, que equivale a 8 mg de yodo por gota. El ácido iopanoico y el ipodato de sodio son dos formas de contraste radiológico con un contenido de yodo de 67%. Tienen múltiples mecanismos por los que pueden utilizarse, como la disminución en la oxidación y la organificación del yodo mediante el efecto Wolff–Chaikoff, además de que bloquean la liberación de hormonas tiroideas preformadas.<sup>39</sup>

### **Manejo de la crisis hipertiroidea/tormenta tiroidea**

Al evaluar al paciente e identificar durante la exploración física los datos que orientan a la presentación de la tormenta tiroidea inminente o establecida es importante iniciar un tratamiento de sostén apropiado. La estabilidad hemodinámica debe vigilarse mediante monitoreo cardiaco continuo, aporte hídrico suficiente tomando en cuenta un incremento en pérdidas insensibles secundarias a hipertermia y polipnea.<sup>40</sup> La hipertermia debe manejarse con antipiréticos y medios físicos evitando el uso de ácido acetilsalicílico, que desplaza a las hormonas tiroideas de la albúmina con lo que aumenta su biodisponibilidad. En los casos necesarios se iniciará la infusión de medicamentos vasopresores y el aporte de soluciones glucosadas o de insulina de acción rápida para asegurar la normoglucemia.<sup>41</sup> En los pacientes en quienes se sospeche insuficiencia suprarrenal asociada deberá administrarse también dexametasona en dosis de 2 g cada seis horas vía oral o endovenosa, con el beneficio secundario de disminuir la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>.<sup>42</sup>

Como parte fundamental del tratamiento sintomático se incluyen los  $\beta$  bloqueadores, que deben administrarse con precaución en los pacientes con falla cardiaca, ya que si dicha disfunción no es secundaria a taquicardia o depresión miocárdica secundaria a tirotoxicosis, la sintomatología podría empeorar. Si hay

duda en la etiología de la falla cardíaca o neumopatía obstructiva crónica, es útil y seguro emplear  $\beta$  bloqueadores de acción corta, como el esmolol en dosis de hasta 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .<sup>43</sup> En la mayoría de los pacientes que no cursan con falla cardíaca se utiliza el propranolol en dosis de 20 a 80 mg cada cuatro horas vía oral.<sup>44</sup> Si hay fibrilación auricular asociada, el objetivo del tratamiento deberá ser el control de la frecuencia y no del ritmo, ya que éste se corregirá cuando se alcance el eutiroidismo. Debe mantenerse también el aporte de oxígeno suplementario, ya que existe aumento en el consumo miocárdico de oxígeno y riesgo aumentado de isquemia miocárdica.

Los medicamentos antitiroideos también se aportarán tempranamente: el propiltiouracilo en dosis inicial de 600 a 1 200 mg en bolo y continuar con 200 a 250 mg cada seis horas, y el metimazol en dosis de hasta 20 mg cada cuatro horas vía oral,<sup>45</sup> ambos con disminución en la síntesis de hormonas tiroideas comprobada posterior a la primera hora de la administración.<sup>46</sup>

Al reducir la probabilidad de la utilización del yodo inorgánico (es decir, una hora después de la administración de los medicamentos antitiroideos) es posible complementar el tratamiento con solución de lugol en dosis de 0.5 mL (10 gotas) cada ocho horas vía oral.<sup>47</sup> Como alternativa a la solución de lugol es posible la administración de contraste yodado, como el ácido iopanoico, en dosis de 1 g cada ocho horas vía endovenosa en infusión lenta las primeras 24 h y posteriormente 500 mg cada 12 h vía oral.<sup>48</sup> Para los pacientes con alergias conocidas al yodo se ha utilizado el litio como complemento de las tionamidas en dosis de 300 mg cada ocho horas vía oral.<sup>33</sup>

Tras la inhibición de la síntesis de nuevas hormonas tiroideas, de la liberación de hormonas preformadas y de la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ , algunos pacientes persisten con tirotoxicosis y pueden beneficiarse de otros tratamientos complementarios.<sup>49</sup> La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que tiene la capacidad de absorber la hormona tiroidea desconjugada en el intestino, que de otra forma se reabsorbería por aumento en la circulación enterohepática durante el hipertiroidismo. La dosis de la colestiramina es de 4 g cada seis horas vía oral.

Cuando la tirotoxicosis es secundaria a la ingesta de hormona tiroidea debe administrarse carbón activado por vía oral, con la misma justificación terapéutica que la colestiramina. Se ha utilizado también la plasmaféresis en los pacientes refractarios a tratamiento, con buenos resultados.<sup>50</sup> También hay casos reportados tratados con diálisis peritoneal en los que se elimina principalmente  $T_4$  unida a proteína, lo que explica por qué esta modalidad es mejor que la hemodiálisis en el tratamiento de la tirotoxicosis.<sup>51</sup> Todas las medidas descritas sirven para la estabilización del paciente con crisis hipertiroidea, pero pasando el evento agudo será necesario dar tratamiento definitivo a la causa subyacente, muchas veces con yodo radiactivo o cirugía.

## Manejo perioperatorio del hipertiroidismo

La cirugía de tiroides es un procedimiento que se ha realizado desde hace décadas, al principio con una alta tasa de mortalidad asociada, por lo que fue prohibida por la Academia Francesa de Medicina en 1850. A principios del siglo XX, ya con el uso de la anestesia general, era un procedimiento con altas tasas de efectividad para el tratamiento del bocio con tirotoxicosis y se realizaba desde antes de la introducción de los medicamentos antitiroideos.<sup>1</sup> Actualmente la cirugía tiroidea tiene indicaciones precisas, como el cáncer de tiroides, el bocio retroesternal o con síntomas obstructivos, el hipertiroidismo que no responde a tratamiento médico, el hipertiroidismo recurrente, el bocio por razones cosméticas y el bocio en pacientes con hipotiroidismo y sospecha de linfoma de tiroides.<sup>52</sup>

Tanto en cirugía tiroidea como en cirugía no tiroidea, el objetivo del manejo preoperatorio será procurar un estado de eutiroidismo. Aunque no se recomienda solicitar un perfil tiroideo a todos los pacientes candidatos a cirugía por la baja prevalencia de la condición, sí debe valorarse la función tiroidea en los pacientes con enfermedad tiroidea previa conocida o con datos clínicos de tormenta tiroidea<sup>53</sup> a pesar de la inespecificidad de los cambios hemodinámicos y otros datos clínicos que pueden verse en condiciones tan diferentes como el choque hemorrágico.<sup>54</sup> Otros estudios que deberán solicitarse en la valoración preoperatoria de un paciente con diagnóstico previo de hipertiroidismo son biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos con medición de calcio. Por la relación con otras endocrinopatías es necesario valorar otros ejes hormonales para descartar su afección simultánea, como en las neoplasias endocrinas múltiples.<sup>53</sup> En los pacientes con bocio o que se someterán a cirugía de tiroides también deberá solicitarse radiografía de tórax y laringoscopia indirecta, para valorar la presencia de bocio retroesternal con compresión traqueal o disfunción de las cuerdas vocales. Los estudios de imagen complementarios, como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, se solicitarán sólo para delimitar la glándula y planear la cirugía y el abordaje más apropiados de la vía aérea.<sup>1</sup>

Dados los cambios fisiológicos a nivel cardiovascular desencadenados por la tirotoxicosis, es en este sistema donde se presentan las complicaciones más frecuentes, que son la fibrilación auricular perioperatoria (en 10 a 20% de los pacientes) y la insuficiencia cardíaca por aumento en el volumen circulante inducido por hiperactividad del eje renina–angiotensina–aldosterona y disminución en la fracción de eyección por taquicardia.<sup>55</sup> Por dichos efectos es de elección incluir un  $\beta$  bloqueador en el manejo perioperatorio con el objetivo terapéutico de reducir la frecuencia cardíaca a menos de 90 latidos/min. Típicamente se ha utilizado el propranolol en dosis de 10 a 40 mg cada seis horas por vía oral, el cual puede ser sustituido por un  $\beta$  bloqueador cardioselectivo de acción prolongada y que será mejor tolerado por los pacientes con neumopatía obstructiva crónica.<sup>56</sup>

En los pacientes que se someten a tiroidectomía, el tratamiento  $\beta$  bloqueador debe continuarse hasta por siete días después del procedimiento, para evitar complicaciones hasta la depuración de la  $T_4$  circulante.<sup>57</sup>

Los medicamentos antitiroideos deben iniciarse al menos de cuatro a seis semanas antes de la cirugía programada y administrarse al paciente incluso el día de la cirugía. La solución de lugol también tiene utilidad en la preparación preoperatoria de los pacientes que serán sometidos a cirugía de tiroides, ya que disminuye la vascularidad de la glándula tiroidea, comprobado por análisis bioquímicos y ultrasonográficos.

Puede administrarse 10 días antes de la tiroidectomía en las mismas dosis que para las crisis hipertiroideas.<sup>39</sup>

Se han propuesto otros esquemas de tratamiento previo a cirugía, como el ácido iopanoico en dosis de 500 mg cada 12 h con dexametasona 1 mg cada 12 h y  $\beta$  bloqueadores, que con duración promedio de tratamiento de cinco días han demostrado resultados satisfactorios.<sup>58</sup>

A los pacientes con datos clínicos de hipertiroidismo que se someterán a cirugía de urgencia es necesario administrarles antitiroideos,  $\beta$  bloqueadores y yodo en dosis de tormenta tiroidea, además de hidrocortisona en dosis de 100 mg cada ocho horas por la probabilidad de baja reserva suprarrenal.

En ellos, dada la hiperactividad adrenérgica esperada, se recomienda usar con precaución los medicamentos anestésicos con efectos simpaticomiméticos como el pancuronio, la efedrina, la adrenalina, la noradrenalina y la atropina.<sup>59</sup> Si surge en el perioperatorio, la causa más frecuente de la tormenta tiroidea es la sepsis, por lo que además del tratamiento de sostén y el dirigido a la tormenta tiroidea es necesario ampliar el abordaje diagnóstico con cultivos de sangre, orina y expectoración, para iniciar tempranamente un tratamiento antimicrobiano adecuado.<sup>60</sup>

## CONCLUSIONES

El hipertiroidismo es una condición poco frecuente que en su grado máximo, la tormenta tiroidea, se asocia con una mortalidad de hasta 75% de los casos. La fisiología de la tiroides está determinada por la cantidad de yodo aportado, la capacidad de organificación y liberación de hormonas tiroideas y su actividad a nivel periférico. Hay múltiples causas de tirotoxicosis y los pilares del tratamiento son los  $\beta$  bloqueadores y las tionamidas, aunque existen otros medicamentos complementarios en caso de falla terapéutica o intolerancia a éstos. El paciente hipertiroideo debe idealmente alcanzar el eutiroidismo previo a la cirugía programada, pero en casos de cirugía urgente es posible reducir la morbilidad cardiovascular asociada si se toman las precauciones pertinentes.

## REFERENCIAS

1. **Farling PA:** Thyroid disease. *Br J Anaesth* 2000;85:15–28.
2. **Nayak B, Hodak SP:** Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:617–656.
3. **Kearney T, Dang C:** Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79–86.
4. **Dunn JT, Dunn AD:** Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;11:407–414.
5. **Boelaert K, Franklyn JA:** Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2005;187:1–15.
6. **Larsen PR, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. (eds.):** *Williams' textbook of endocrinology*. 10ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 2002:374–421.
7. **Bouknight AL:** Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:9–15.
8. **Chiamolera MI, Wondisford FE:** Minireview: thyrotropin–releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009;150:1091–1096.
9. **Mebis L, van den Berghe G:** The hypothalamus–pituitary–thyroid axis in critical illness. *Neth J Med* 2009;67:332–341.
10. **Lazarus JH:** Hyperthyroidism. *Lancet* 1997;349:339–343.
11. **Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L:** Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2270–2274.
12. **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE:** Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–2655.
13. **Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS:** An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987;316:993–998.
14. **Usui T, Shoichiro I, Toshiaki S:** Clinical and molecular features of a TSH–secreting pituitary macroadenoma. *Pituitary* 2005;8:127–134.
15. **Mittra ES, Niederkohr RD, Rodríguez C, El–Maghraby T, McDougall IR:** Uncommon causes of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 2008;49:265–278.
16. **Tomer Y, Blackard JT, Akeno N:** Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:1051–1066.
17. **Chemaitilly W, Sklar CA:** Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:983–998.
18. **MacCrimmon DJ, Wallace J, Goldberg WM:** Emotional disturbance and cognitive deficits in hyperthyroidism. *Psychosom Med* 1979;41:331–340.
19. **Gogakos AI, Bassett JH, Williams GR:** Thyroid and bone. *Arch Biochemistry Biophys* 2010;503:129–136.
20. **Ridgway EC, Maloof F, Longcope C:** Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982;95:105–115.
21. **Klein I, Ojama K:** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–508.
22. **Bielecka DA, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M:** The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res* 2009;2:6614–6624.
23. **Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L et al.:** Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 2009;63:742–753.
24. **Burch HB, Wartofsky L:** Life–threatening thyrotoxicosis. Thyrotoxic storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22:263–277.
25. **Nayak B, Burman K:** Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:663–686.

26. **Dufour DR:** Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:579–594.
27. **Cooper DS:** Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459–468.
28. **Harjai KJ, Licata AA:** Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63–73.
29. **Tsang W, Houlden RL:** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 2009;25:421–424.
30. **Martino E, Aghini LF, Lippi F:** Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 1985;26:1402–1407.
31. **Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E:** Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2003;26:635.
32. **Cooper D:** Treatment of thyrotoxicosis. En: Braverman LE, Utiger RD (eds.): *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 9ª ed. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:665–694.
33. **Cooper D:** Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905–917.
34. **Sheng WH, Hung CC, Chen YC:** Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999;92:455–461.
35. **Leung AM, Pearce EN, Braverman LE:** Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:133–141.
36. **Hobson QT:** Aplastic anaemia due to treatment with potassium perchlorate. *Br Med J* 1961;13:1368–1369.
37. **Lawrence JE, Lamm SH, Pino H, Richman K, Braverman LE:** The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid* 2000;10:659–663.
38. **Ng YW:** Use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J* 2006;12:254–259.
39. **Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H et al.:** Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;92:2182–2189.
40. **Ringel MD:** Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:59–74.
41. **Chong HW, See KC:** Thyroid storm with multiorgan failure. *Thyroid* 2010;20:333–336.
42. **Tsatsoulis A, Johnson AO, Kalogera CH, Seferiadis S, Tsolas O:** The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000;142:231–235.
43. **Duggal J, Singh S, Kuchinic P, Butler P, Arora R:** Utility of esmolol in thyroid crisis. *J Clin Pharmacol* 2006;13:e292–e295.
44. **Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al.:** Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033–1041.
45. **Weetman AP:** Thyrotoxicosis. *Medicine* 2009;37:430–435.
46. **McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV, Shah SM:** Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin N Am* 2005;23:669–685.
47. **Fisher JN:** Management of thyrotoxicosis. *South Med J* 2002;95:493–505.
48. **Dhillon KS, Cohan P, Kelly DF, Darwin CH, Iyer KV et al.:** Treatment of hyperthyroidism associated with thyrotropin-secreting pituitary adenomas with iopanoic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;89:708–711.
49. **Finlayson C, Zimmerman D:** Hyperthyroidism in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med* 2009;10:279–284.
50. **Ligtenberg J, Tulleken J, Zijlstra J:** Plasmapheresis in thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 1999;131:71–72.

51. **Herrmann J:** Thyroxine elimination by peritoneal dialysis in experimental thyrotoxicosis. *Horm Metab Res* 1973;5:180–183.
52. **Todesco J, Williams RT:** Anaesthetic management of a patient with a large neck mass. *Can J Anaesth* 1994;41:157–160.
53. **Attia J, Margetts P, Guyatt G:** Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 1999;159:658–665.
54. **Nowaka DD, Chin AC:** Thyroid storm as a cause of unexplained tachycardia in acutely injured trauma patients. *Injury Extra* 2005;36:560–565.
55. **Klein I, Danzi S:** Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–1735.
56. **Schiff RL, Welsh GA:** Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin N Am* 2003;87:175–192.
57. **Schüssler Fiorenza CM, Bruns CM, Chen H:** The surgical management of Graves' disease. *J Surg Res* 2006;133:207–214.
58. **Panzer C, Beazley R, Braverman L:** Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2142–2144.
59. **Mercado DL, Petty BG:** Perioperative medication management. *Med Clin N Am* 2003;87:41–57.
60. **Kohl BA, Schwartz S:** How to manage perioperative endocrine insufficiency. *Anesthesiol Clin N Am* 2010;28:139–155.

---

## Enfermedades tiroideas. Hipotiroidismo e hipertiroidismo

---

*Nevid Israel Jiménez Fernández*

### ENFERMEDADES TIROIDEAS

La tiroides (del griego *thyreos* y *eidos*: forma de escudo) es una glándula ubicada en la cara anterior del cuello, tiene dos lóbulos unidos por un istmo, se encuentra anterior a la tráquea y anatómicamente se relaciona hacia arriba con el cartílago tiroides, hacia los lados con los músculos esternocleidomastoideos y esternotiroides; mide de 2.5 a 4 cm de longitud, de 1.5 a 2 cm de ancho y de 1 a 1.5 cm de grosor; su peso es de 15 a 25 g; su irrigación arterial está dada por las arterias tiroidea superior e inferior, el drenaje venoso corre a cargo de las venas tiroidea superior, lateral e inferior, que desembocan en la vena yugular externa. La tiroides produce dos hormonas metabólicamente activas, la tiroxina ( $T_4$ ) y la triyodotiroina ( $T_3$ ), las cuales realizan sus efectos a través de su interacción con receptores nucleares, siendo la  $T_3$  la de mayor actividad biológica. A través de sus acciones termogénicas y metabólicas las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis corporal. El adecuado funcionamiento de la tiroides es indispensable para una correcta respuesta del organismo ante agresiones, como estados de estrés, infecciones, cirugía, etc.

Para la síntesis de hormonas tiroideas es indispensable una adecuada captación de yodo por las células tiroideas, la cual debe ser en promedio de 60 a 75  $\mu\text{g}$  por día. Para poder conseguir una captación de yodo de esta magnitud se recomienda a la población mexicana una ingesta diaria de yodo (I) de 40 a 200  $\mu\text{g}$  de acuerdo con el grupo etario: de cero a seis meses de edad, 40  $\mu\text{g}$ ; de 6 a 12 meses, 50  $\mu\text{g}$ ; de 1 a 10 años, entre 90 y 120  $\mu\text{g}$ ; para los adolescentes y adultos, 150  $\mu\text{g}$ ;

las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia requieren un mínimo de 200 µg de yodo al día.<sup>1</sup>

La síntesis de las hormonas tiroideas comienza con el transporte de los yoduros de la dieta hacia la célula folicular tiroidea, el cual se realiza contra un gradiente electroquímico y es mediado por el simportador Na/I expresado en la membrana basolateral de la célula. La expresión del simportador se regula de acuerdo con el aporte de yodo en la dieta. Una vez dentro de la célula, el yodo es transportado a la superficie apical donde a través de otro transportador, la pen-drina, es llevado por la vesícula exocítica al coloide, donde es oxidado por la peroxidasa tiroidea y se une covalentemente a residuos de tirosina. De la unión de un residuo de monoyodotirosina con otro de diyodotirosina se forma la triyodotironina, en tanto que de la unión de dos residuos de diyodotirosina se forma la tiroxina, reacciones catalizadas también por la peroxidasa tiroidea<sup>2</sup> en el seno de la tiroglobulina. La tiroglobulina (Tg) se reabsorbe desde el coloide en gotitas hacia la célula folicular, donde es captada por lisosomas e hidrolizada para liberar T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> listas para ser liberadas a la circulación sistémica.

Cerca de 80% de la T<sub>3</sub> se forma fuera de la glándula tiroides mediante 5' desyodación de T<sub>4</sub> en tejidos periféricos catalizada por dos T<sub>4</sub> desyodasas, la tipo I y la tipo II. El riñón y el hígado son dos órganos con una elevada actividad T<sub>4</sub> desyodasa. Existe un tercer tipo de desyodasa (tipo III), la cual produce en tejidos periféricos la T<sub>3</sub> reversa (rT<sub>3</sub>).

Diariamente se producen de 80 a 100 µg de T<sub>4</sub>, de la cual existen también reservas extratiroideas de 800 a 1 000 µg. Se desyoda 80% de la T<sub>4</sub>, 40% para formar T<sub>3</sub>, 40% para rT<sub>3</sub> y el 20% restante se metaboliza por otras vías. Se produce 80% de la T<sub>3</sub> en tejidos periféricos por desyodación de T<sub>4</sub>; el resto de la producción se da en la glándula tiroides. La producción total de T<sub>3</sub> es de 30 a 40 mg/día y su reserva es de 50 µg. La rT<sub>3</sub> se produce a una tasa de 30 a 40 µg/día principalmente por desyodación periférica. El 75% de la T<sub>4</sub> y 80% de la T<sub>3</sub> circulan unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TBG),<sup>3</sup> una glucoproteína de 74 kd sintetizada en el hígado.

La síntesis de hormonas tiroideas es regulada por dos mecanismos, el estímulo por parte de una hormona hipofisaria, la tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), y la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> por las T<sub>4</sub> desyodasas. La TSH es una glucoproteína de 28 kd sintetizada por las células tirotrópicas de la hipófisis anterior y está formada por dos subunidades (alfa y beta). La subunidad beta es la que determina su especificidad de acción, en tanto que la subunidad alfa es la misma que la encontrada en la hormona foliculoestimulante, luteinizante y gonadotropina coriónica humana. La secreción diaria de TSH de manera normal está en el rango de 75 a 150 mU, siendo mayor durante la tarde.<sup>4</sup> Las concentraciones séricas de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> inhiben la secreción de TSH. La tirotropina realiza sus acciones a través de su receptor de membrana, una glucoproteína unida a proteína

G. A este mismo receptor se pueden unir anticuerpos estimulantes y anticuerpos bloqueadores. Las hormonas luteinizante y gonadotropina coriónica humana pueden llegar a unirse en cierta proporción a este receptor y desencadenar su activación, situación responsable del hipertiroidismo fisiológico del embarazo. Es importante resaltar que el receptor de TSH se encuentra en otros sitios del organismo, uno de ellos el tejido adiposo retroorbitario.

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es un tripéptido hipotalámico encontrado en mayores concentraciones en la eminencia media y en el núcleo paraventricular. Estimula la secreción hipofisaria de TSH y su actividad biológica. La secreción de TSH se inhibe por pequeños incrementos en las concentraciones séricas de  $T_3$  y  $T_4$ , y se incrementa en respuesta a una caída en sus niveles séricos. De igual manera, las concentraciones de  $T_3$  y  $T_4$  inhiben la síntesis y secreción de TRH.

Los efectos de las hormonas tiroideas se reflejan a nivel sistémico. En general incrementan el consumo de oxígeno y la producción de calor mediante la estimulación de la bomba  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPasa, contribuyendo al incremento de la tasa metabólica basal y de la sensibilidad al calor en el hipertiroidismo, y al efecto contrario en el hipotiroidismo. A nivel cardiovascular incrementan la tasa de relajación diastólica así como la función sistólica, regulan al alza la expresión de receptores  $\beta$  adrenérgicos e incrementan la frecuencia de despolarización y repolarización del nodo senoauricular. A nivel simpático, los efectos de las hormonas tiroideas se caracterizan por un aumento de los receptores  $\beta$  adrenérgicos en el músculo esquelético, el tejido adiposo y los linfocitos, lo cual amplifica la acción catecolaminérgica a nivel posreceptor. A nivel respiratorio las hormonas desempeñan un papel trascendental para mantener la respuesta ventilatoria ante hipoxia e hipercapnia en el centro respiratorio; en consecuencia, en estados de hipofunción tiroidea esta respuesta se ve alterada pudiendo ocurrir un estado de hipoventilación. Las hormonas tiroideas promueven la motilidad intestinal llevando a un aumento en el número de evacuaciones, o bien a su disminución, de acuerdo con un estado hipertiroidico o hipotiroidico. Las hormonas tiroideas aumentan la tasa de recambio proteico y pueden, en casos de hipertiroidismo, llevar a pérdida muscular y desencadenar incluso miopatía proximal.

En el estudio de las patologías de la función tiroidea es importante realizar una historia clínica orientada y adecuada. Las manifestaciones de enfermedad tiroidea se deben al hipofuncionamiento de la glándula o a un exceso del mismo. El principal dato clínico que hay que buscar en el cuello es el crecimiento de la tiroides (bocio) (cuadro 10-1). En los ojos se debe buscar proptosis y oftalmopatía de Graves. La exploración del cuello se realiza mejor con el paciente sentado en un área con buena iluminación; es de mucha utilidad pedir al paciente que trague y para ello se le puede dar un vaso de agua. El bocio se clasifica en diferentes grados de acuerdo con su tamaño, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.<sup>1</sup>

**Cuadro 10–1. Clasificación del bocio**

Grado de bocio	Características
0	No hay bocio palpable ni visible
1	Bocio palpable pero no visible con el cuello en posición normal. Se mueve hacia arriba cuando la persona deglute
2	Bocio visible con el cuello en posición normal

Como parte de la exploración física que realiza el médico es importante identificar las características de la glándula, como la consistencia, la movilidad y la presencia de uno o varios nódulos. De igual manera, se debe realizar una búsqueda intencionada de nódulos cervicales. Se debe auscultar la glándula en busca de un soplo, el cual traduce aumento de la vascularidad, y se observa con frecuencia en casos de enfermedad de Graves.

Una vez se tenga la sospecha diagnóstica clínica se deberá complementar el abordaje diagnóstico mediante el uso de estudios de laboratorio. El rango normal de concentración de TSH mediante método inmunométrico es de 0.4 a 4.2 mU/L.<sup>5</sup> La cuantificación de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes es esencial para confirmar alguna alteración sugerida por las concentraciones anormales de TSH. El estado tiroideo del paciente tiene mejor correlación con las hormonas libres que con las hormonas totales. El rango normal de concentración de T<sub>4</sub> en personas eutiroideas con concentraciones normales de TBG es de 64 a 142 nmol/L (5 a 11 µg/dL), las de T<sub>3</sub> son de 1.1 a 2.9 nmol/L (70 a 190 ng/dL).<sup>6</sup> En cuanto a las fracciones libres de las hormonas, sus valores normales son del rango de 9 a 30 pmol/L (0.7 a 2.5 ng/dL) para T<sub>4</sub> libre y de 3 a 8 pmol/L (0.2 a 0.5 ng/dL) para T<sub>3</sub> libre.<sup>6</sup>

## HIPOTIROIDISMO

Es un síndrome clínico que resulta de una deficiencia de hormonas tiroideas, lo cual lleva a una lentificación generalizada de los procesos metabólicos del organismo y puede ser reversible si se instituye el tratamiento adecuado. El hipotiroidismo resulta de la disminución de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos.<sup>7</sup> Es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes. El origen de esta reducción de la acción de las hormonas tiroideas puede deberse a una menor producción de ellas por la glándula tiroidea o bien por resistencia periférica a ellas.<sup>6</sup> En el hipotiroidismo primario existe una disminución de la síntesis de hormonas tiroideas, transitorio o definitivo, por lo general acompañado de aumento del tamaño glandular. El hipotiroidismo central se debe a un estímulo insuficiente a la glándula tiroidea por parte del eje hipotálamo–hipófisis.<sup>7</sup> El hipoti-

**Cuadro 10–2. Causas de hipotiroidismo**

<b>Primario</b>	<b>Secundario</b>
Hipotiroidismo autoinmunitario (tiroiditis de Hashimoto)	Panhipopituitarismo (adenoma, cáncer, posquirúrgico, por infiltración)
Posterior a yodo radiactivo	Déficit aislado de hormona estimulante de la tiroides
Posterior a tiroidectomía	
Uso excesivo de yodo (radiocontrastes)	<b>Terciario</b>
Déficit de yodo	Trastorno hipotalámico (tumores, traumatismo, infiltración)
Por uso de fármacos (amiodarona, litio, interferón alfa)	<b>Transitorio</b>
	Tiroiditis posparto

roidismo central puede a su vez dividirse en secundario cuando el trastorno se debe a disfunción hipofisaria o en terciario si el defecto está en la estimulación hipotalámica sobre la hipófisis.

La prevalencia del hipotiroidismo aumenta con la edad, es más común en el sexo femenino y en áreas con déficit de yodo. La prevalencia estimada en estudios extranjeros es de 0.1 a 2%.<sup>8</sup> El hipotiroidismo subclínico alcanza una prevalencia de 4.3%.<sup>9</sup>

En muchas partes del mundo el déficit de yodo sigue siendo la principal causa de hipotiroidismo. En los lugares donde no hay este problema la tiroiditis de Hashimoto se alza como la principal causante de hipotiroidismo. Otra de las principales causas es el hipotiroidismo resultante del tratamiento ofrecido a un paciente con hipertiroidismo (cuadro 10–2).

### Cuadro clínico

La gravedad de las manifestaciones va de la mano con el nivel de déficit hormonal encontrado. Las principales características clínicas son cansancio, hipersensibilidad al frío, aumento de peso, voz ronca, constipación, menorragia y disnea. Los hallazgos a la exploración física incluyen piel seca y áspera, disminución de los reflejos osteomusculares, edema facial y en extremidades y bradicardia. El hipotiroidismo afecta todos los órganos y sistemas del individuo.

En lo relativo al metabolismo, en casos de hipotiroidismo la tasa metabólica basal y el consumo de oxígeno se ven disminuidos; asimismo, se ve reducida la termogénesis, lo que lleva al paciente a desarrollar intolerancia al frío. Hay aumento de peso a pesar de que disminuyen el apetito y la ingesta debido a retención de sodio y agua y al acúmulo de grasa. Se elevan las concentraciones de colesterol LDL y total, y los triglicéridos se mantienen normales o elevados.<sup>6</sup> En algunos casos se puede encontrar hiponatremia debido a una disminución en la excreción renal de agua libre.

En el aparato cardiovascular se encuentra disminución del gasto cardiaco y de la tolerancia al ejercicio derivada de una menor contractilidad y frecuencia cardíacas. Puede haber derrame pericárdico de un fluido rico en glucosaminoglucanos que provoque disminución de los ruidos cardiacos a la exploración física; rara vez puede llegar a provocar tamponade. La resistencia vascular está incrementada. Hay reducción en la circulación cutánea, lo que provoca palidez y frialdad de la piel y menor tolerancia al frío. En el electrocardiograma se pueden observar bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, complejo QRS y onda P de bajo voltaje, inversión de ondas T y alteraciones del segmento ST.

Los cambios que se pueden encontrar en el aparato respiratorio relacionados con hipotiroidismo grave son debilidad de los músculos respiratorios y una respuesta inadecuada ante hipercapnia o hipoxia. Puede haber apnea del sueño o hacerse más profunda la existente. Además se puede desarrollar derrame pleural.

A nivel gastrointestinal los pacientes hipotiroideos tienen disminuida su actividad peristáltica, cursan con constipación y pueden llegar a la impactación fecal. Si bien la absorción de todos los nutrientes está disminuida, la lentificación de la peristalsis favorece un mayor tiempo de tránsito de los nutrientes y por ello una mayor absorción. Aunque no es frecuente, puede encontrarse ascitis sin otra causa que la explique, siendo más frecuente cuando además el paciente tiene derrame pleural o pericárdico. Hasta un tercio de los pacientes pueden cursar con anticuerpos contra las células parietales.

En el sistema nervioso central las manifestaciones se traducen como fatiga crónica, letargo, cefalea, incapacidad para concentrarse y aumento del sueño, cambios en la memoria y en general lentificación de todas las funciones intelectuales. En asociación con estas manifestaciones se ha encontrado en estudios de neuroimagen funcional una disminución del flujo sanguíneo y una menor tasa de consumo de glucosa. La hipoxia generada puede llevar a estados confusionales y síncope, pudiendo incluso prolongarse en casos graves hasta el desarrollo de estupor o coma. Se debe tener en consideración el diagnóstico de hipotiroidismo en casos de síndrome de túnel del carpo debido al depósito en tejidos blandos de glucosaminoglucanos. Los cambios electrocardiográficos son principalmente actividad de ondas alfa lentas y pérdida de amplitud de las ondas de manera generalizada. Las hormonas tiroideas son indispensables para el adecuado desarrollo del sistema nervioso central; su déficit en la etapa fetal lleva a un desarrollo anormal del sistema nervioso incluyendo hipoplasia de neuronas corticales, escaso desarrollo celular, retardo en la mielinización y reducción en la vascularidad. Si el déficit no es corregido pronto, los daños se vuelven irreversibles.

En el sistema musculoesquelético principalmente se encuentran manifestaciones en relación con debilidad muscular, calambres, parestesias, retraso en la contracción y relajación musculares, que provocan lentificación de los movimientos y los reflejos tendinosos.

A nivel renal están reducidos el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtrado glomerular así como la reabsorción y secreción tubular. Se altera la capacidad de eliminación de agua que, aunada a la retención de líquido originada por depósitos hidrofílicos en tejidos blandos, aumenta el agua corporal total aunque el volumen plasmático esté disminuido.

El hipotiroidismo altera la conversión de precursores de estrógenos llevando a una secreción alterada de LH y FSH con ciclos anovulatorios e infertilidad. Puede haber oligomenorrea o hipermenorrea–menorragia. Asimismo, se reporta disminución de la libido. Puede haber elevación de leve a moderada de la prolactina debido a un incremento en su secreción bajo el efecto estimulante de la TRH, con un hipogonadismo hipogonadotrófico secundario.

La piel de los pacientes hipotiroideos es seca, pálida y fría. Las heridas sanan con más lentitud que en el paciente eutiroideo. El cabello es seco y frágil. Las uñas tienen un crecimiento lento y una coloración amarillenta. Debido a la acumulación de ácido hialurónico se forma edema sin fovea. La sudoración está reducida. En pacientes con hipotiroidismo debido a tiroiditis de Hashimoto con frecuencia se observan máculas hipopigmentadas típicas de vitíligo, el cual, si bien no es consecuencia de la disminución de las hormonas tiroideas, sí refleja la asociación de enfermedad tiroidea autoinmunitaria con esta condición dérmica, reconocida como un componente de los síndromes poliendocrinos.

El hipotiroidismo suele presentarse de manera gradual, tardando varios meses e incluso años en ser notado por el paciente o su familia. Esto no se aplica en el caso del paciente hipotiroideo que interrumpe bruscamente su tratamiento o en los casos de hipotiroidismo generado tras tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo, en los cuales el cuadro clínico franco está presente en seis semanas, pudiendo llegar a mixedema en tres meses si no se sigue tratamiento de reemplazo hormonal.

## Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de los pacientes comienza con una historia clínica adecuada y se corrobora con la evaluación de estudios complementarios de laboratorio y gabinete. Debido a que diversos factores como enfermedades sistémicas, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática, niveles altos de estrógenos, entre otros, pueden afectar las concentraciones de TSH, T<sub>4</sub> total y T<sub>3</sub> total, deberán tomarse con reserva estos valores, relacionarlos con el cuadro clínico del paciente y solicitar las fracciones libres de las hormonas.

Los pacientes con hipotiroidismo primario cursan con niveles elevados de TSH y bajos de T<sub>4</sub> libre; los valores de T<sub>3</sub> se ven afectados en etapas avanzadas de la enfermedad pudiendo estar normales al inicio. Cuando el cuadro es causado por tiroiditis de Hashimoto se encuentran positivos los anticuerpos contra TPO.

Los pacientes con valores elevados de TSH y normales de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> total son catalogados como hipotiroidismo subclínico. Muchos casos de hipotiroidismo subclínico se deben a tiroiditis de Hashimoto, por lo cual es conveniente el escrutinio en busca de anticuerpos contra TPO.

En pacientes con hipotiroidismo central se encuentran bajos los valores de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> total con TSH baja. En estos casos se justifica un estudio más amplio en busca de afecciones del eje hipotálamo–hipófisis; el abordaje incluye medición del resto de las hormonas hipofisarias, estudios de imagen de silla turca, resonancia magnética o tomografía de silla turca, y en algunos casos estudios de campos visuales por la posible implicación del quiasma óptico cuando el origen de la disfunción endocrina es una neoplasia hipofisaria. El hipotiroidismo central puede ser secundario cuando el defecto se encuentra en la hipófisis o terciario si el trastorno es hipotalámico. Debido a que una parte del funcionamiento tiroideo (de 10 a 15%) es independiente de la acción de la TSH, el hipotiroidismo de causa central puede ser menos grave que el primario.

Se usa el término coma mixedematoso para describir un estado de manifestaciones graves de hipotiroidismo y constituye una urgencia médica.<sup>6</sup> La mortalidad por este estado puede elevarse hasta en 70% de los pacientes, aunque con el tratamiento adecuado y administrado a tiempo puede disminuir hasta 20%. Es mucho más común en ancianos. Se ha visto con mayor frecuencia en invierno y tras eventos disparadores como infarto agudo del miocardio, enfermedad vascular cerebral, hipotermia, traumatismos y hemorragia del aparato digestivo, y fármacos como los agentes anestésicos. El diagnóstico de coma mixedematoso es principalmente clínico al observarse un cuadro grave de hipotiroidismo con estupor, confusión o coma e hipotermia. Bioquímicamente se encuentran bajos los niveles de TSH, T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub> total, anemia, hiponatremia, hipercolesterolemia, y elevados los de CPK y DHL. El tratamiento no debe retrasarse.

## **Tratamiento del hipotiroidismo**

El tratamiento del hipotiroidismo es en principio simple, básicamente consiste en administrar reemplazo hormonal para restablecer el estado eutiroideo. Debido a que las desyodinasas periféricas se mantienen funcionales, la administración de T<sub>4</sub> basta para alcanzar concentraciones adecuadas de esta hormona y además, al actuar como prohormona de la T<sub>3</sub>, restablece los niveles de esta última. La levotiroxina sintética es la forma preferida de hormona para administrarse como tratamiento. La meta es conseguir un estado eutiroideo dictaminado por niveles dentro del rango normal de TSH. De la mano con el logro de esta meta se puede encontrar resolución de los síntomas del hipotiroidismo así como disminución del tamaño del bocio.

La levotiroxina es principalmente absorbida en el yeyuno; se recomienda su administración con el estómago vacío y al menos 30 min antes del desayuno, y sin la toma de otro medicamento, porque podría interferir en su absorción.

La dosis de inicio del tratamiento depende de las condiciones del paciente y de la presencia de otras comorbilidades, como enfermedad coronaria. La dosis de inicio en general es de 1.6 a 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso ideal por día en pacientes jóvenes sin otra patología, pudiendo ser tan baja como 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  en pacientes ancianos o con enfermedad coronaria.<sup>10</sup> La vida media de la levotiroxina sintética es de siete días, de ahí que las concentraciones estables de hormonas tiroideas se alcancen unas seis semanas después de haberse iniciado el tratamiento. La dosis de levotiroxina se puede incrementar semanalmente o cada dos semanas en cantidades de 12.5 a 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  hasta alcanzar concentraciones normales de TSH. En pacientes ancianos o con alguna comorbilidad los aumentos en la dosis de reemplazo hormonal serán a intervalos de dos a tres meses. Existen preparaciones de tabletas que además de levotiroxina incluyen  $\text{T}_3$  (liotironina) bajo el precepto de que en condiciones fisiológicas 80% de la  $\text{T}_3$  del organismo se deriva de la desyodinación de la  $\text{T}_4$  y el restante 20% lo da la producción propia de la glándula tiroidea. Sin embargo, no existe evidencia de que el tratamiento combinado con  $\text{T}_3$  y  $\text{T}_4$  mejore la resolución de los síntomas o aumente la supervivencia.<sup>11</sup>

En pacientes con hipotiroidismo central los niveles de TSH no son los adecuados para evaluar el tratamiento; en ellos se debe llevar el nivel de  $\text{T}_4$  libre a la mitad superior del rango normal, además de que antes del tratamiento sustitutivo hormonal tiroideo se deberá evaluar y tratar si corresponde a un estado de déficit de glucocorticoides.

El intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y las primeras manifestaciones clínicas de mejoría es variable. Los signos y síntomas de hipotiroidismo comienzan a mejorar gradualmente; los que más tardan en desaparecer son la voz áspera y las características de la piel y el cabello, los cuales pueden tardar incluso meses en mejorar. Bioquímicamente los niveles de  $\text{T}_4$  libre comienzan a normalizarse a las seis semanas de iniciado el tratamiento, mientras que los de TSH pueden tardar hasta tres meses en normalizarse.

En casos donde el restablecimiento del eutiroidismo es urgente, por ejemplo en el paciente con coma mixedematoso, se requiere un pronto restablecimiento de las reservas de hormonas tiroideas, situación que puede alcanzarse con una dosis intravenosa de 500  $\mu\text{g}$  de levotiroxina, o bien de manera alternativa, si el paciente es capaz de ingerir medicamentos vía oral, con el uso de 25  $\mu\text{g}$  de liotironina cada 12 h. Ambas aproximaciones logran un efecto biológico en 24 h y después se debe continuar el tratamiento con levotiroxina intravenosa diaria, en 80% de la dosis que se daría vía oral. Se recomienda el uso de glucocorticoides en pacientes con hipotiroidismo grave que reciben dosis elevadas iniciales de hormona tiroidea, debido a que el reemplazo hormonal trae consigo un aumento

en la tasa metabólica basal que puede sobrepasar la reserva hipófisis–adrenocortical. Se recomienda el uso de 100 mg de hidrocortisona como dosis inicial y posteriormente 50 mg cada seis horas IV. Los casos de coma mixedematoso son una urgencia médica y deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos; además del adecuado reemplazo hormonal, en muchas ocasiones el paciente requiere manejo avanzado de la vía aérea con intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida.

El seguimiento del tratamiento se realizará en primera instancia seis semanas después de su inicio y posteriormente cada seis semanas hasta alcanzar los niveles deseados de TSH; una vez lograda esta meta el monitoreo de TSH y T<sub>4</sub> libre se realizará de manera anual. El rango deseado de TSH es de 0.4 o 0.5 a 3 o 4 mIU/L.

### **Cirugía en el paciente hipotiroideo**

Los pacientes con una endocrinopatía representan un grupo particular para el anestesiólogo y el cirujano. El sistema endocrino tiene múltiples vías de retroalimentación, algunas de las cuales se ven influidas por la respuesta al estrés quirúrgico. El estar familiarizado con estas endocrinopatías facilita el manejo del período perioperatorio.

Los pacientes con disfunción tiroidea representan un reto para el anestesiólogo. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se relacionan con un aumento en la morbilidad perioperatoria. No son comunes las complicaciones mayores del evento anestésico en los pacientes hipotiroideos. Las alteraciones descritas con mayor frecuencia son hipotensión, íleo y trastornos del sistema nervioso central. Los pacientes hipotiroideos que cursan con alguna infección tienen menos episodios de fiebre en comparación con los pacientes eutiroideos. Derivado del hipotiroidismo puede haber mayor tiempo de recuperación de la anestesia y alteraciones en la hemostasia. En muchos estudios clínicos se ha evaluado esta condición y se puede concluir de ellos que no se justifica el retraso de un evento quirúrgico urgente sólo por el hecho de que el paciente sea hipotiroideo, debiendo tenerse en consideración el estado del paciente para realizar un monitoreo más cercano en busca de retención de dióxido de carbono, sangrado, procesos infecciosos o hiponatremia. La debilidad muscular lleva a hipoventilación y a una respuesta disminuida ante la hipoxia y la hipercapnia. Los estudios han sugerido que los pacientes con enfermedad tiroidea de leve a moderada no tienen un riesgo mayor de complicaciones perioperatorias; sin embargo, si el hipotiroidismo es grave, el evento quirúrgico puede desencadenar coma mixedematoso.<sup>12,13</sup>

Aunque la prevalencia de hipotiroidismo es alta, no hay evidencia que apoye la búsqueda intencionada del padecimiento en pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo para la enfermedad.<sup>14</sup>

Después de la inducción de la anestesia los niveles de T<sub>3</sub> descienden y se mantienen bajos por al menos 24 h.<sup>15</sup>

Los pacientes hipotiroideos que se presentan para una cirugía pueden clasificarse en tres grupos:<sup>16</sup>

1. Pacientes bien controlados con su tratamiento médico.
2. Pacientes con hipotiroidismo de leve a moderado.
3. Pacientes con hipotiroidismo grave o coma mixedematoso.

Con el primer grupo de pacientes no hay mayor intervención que realizar; basta con confirmar que tomen su tratamiento de reemplazo hormonal y estar atentos ante la presencia de signos o síntomas que sugieran un descontrol de su hipotiroidismo durante el posoperatorio, como *delirium*, íleo, infección sin fiebre y coma mixedematoso. Los pacientes que reciben tratamiento con T<sub>4</sub> de manera crónica y que por el evento quirúrgico no podrán ingerir el medicamento por vía oral no ameritan tratamiento intravenoso, el cual se instaurará sólo si la vía oral no puede ser restablecida en cinco a siete días, y la dosis será aproximadamente de 80% de la dosis oral usual. La sedación perioperatoria en estos pacientes deberá minimizarse porque pueden ser más sensibles a las benzodiazepinas y narcóticos. Muchos pacientes con hipotiroidismo de leve a moderado pueden ser sometidos a cirugía sin un aumento desproporcionado del riesgo quirúrgico; en ellos se debe prestar especial atención a la vía aérea en el posoperatorio ya que podría estar obstruida.<sup>17</sup> El reemplazo de líquidos debe realizarse con solución mixta. Se recomienda el manejo de la vía aérea con ventilación controlada dado el riesgo de estos pacientes de desarrollar hipoventilación.

En los pacientes con hipotiroidismo grave o aquellos en quienes el tratamiento se considere necesario antes de una cirugía urgente se debe administrar levotiroxina intravenosa (200 a 500 mg/30 min) seguida de una dosis diaria de 50 a 100 mg IV.

Dada la frecuencia con que se presentan de manera concomitante hipotiroidismo e insuficiencia adrenal, y dado que la terapia hormonal de reemplazo podría precipitar una crisis adrenal, se deben administrar concomitantemente corticosteroides. No hay que olvidar que varios de los fármacos que podrían utilizarse durante el evento quirúrgico pueden inhibir la secreción de TSH: la dobutamina, los glucocorticoides (en dosis de 20 mg/día de prednisona o mayores), la dopamina en dosis mayores de 1 µg/kg/min y el octreótide, principalmente.

## HIPERTIROIDISMO

El término tirotoxicosis se refiere a las manifestaciones fisiológicas derivadas de cantidades excesivas de hormonas tiroideas independientemente de la fuente. El

**Cuadro 10–3. Causas de hipertiroidismo**

Enfermedad de Graves	Bocio multinodular tóxico
Tiroiditis	Inducido por fármacos
Adenoma hipofisario secretor de hormona estimulante de la tiroides	Tumores trofoblásticos
<i>Struma ovarii</i>	Cáncer tiroideo diferenciado funcional

término hipertiroidismo se reserva para los trastornos derivados de la sobreproducción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.<sup>18</sup> La prevalencia del hipertiroidismo es de 1.2%<sup>9</sup> de acuerdo con estudios en la población estadounidense. La causa más común de este trastorno es la enfermedad de Graves, aunque existen muchas otras causas (cuadro 10–3).

### Cuadro clínico

Generalmente el paciente con hipertiroidismo tiene semanas e incluso meses con la sintomatología; sin embargo, debido a que la instalación es gradual, no es notado por el paciente o sus conocidos. Por otro lado, cuando el paciente cursa con tirotoxicosis debido a tiroiditis, el momento del inicio de la sintomatología es muy preciso. La tirotoxicosis produce un estado hipermetabólico con un incremento en la demanda de sangre circulante y necesidad de disipar el calor resultante. Las resistencias vasculares se encuentran disminuidas y el gasto cardíaco incrementado como resultado de aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen latido. El paciente percibe palpitaciones. De 2 a 20% de los pacientes con tirotoxicosis tienen fibrilación auricular. El aumento en la demanda de trabajo cardiovascular es bien tolerado por el paciente con corazón previamente sano; sin embargo, en pacientes con alguna patología preexistente se aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.

Derivado del estado hipermetabólico hay aumento del apetito e intolerancia al calor. Están incrementadas la síntesis y la degradación proteica predominando ésta, lo que lleva a pérdida de peso y de masa muscular, debilidad e hipoalbuminemia. En caso de diabetes mellitus preexistente ésta se agrava, con descontrol glucémico frecuente. Los niveles de colesterol y triglicéridos disminuyen.

Hasta 3% de los pacientes con enfermedad de Graves tienen concomitantemente anemia perniciosa y cerca del mismo porcentaje tienen anticuerpos contra el factor intrínseco, pero absorción normal de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>19</sup>

El paciente hipertiroides manifiesta nerviosismo, labilidad emocional e hiper-cinesia. Puede haber cambios en la personalidad, principalmente agitación, depresión e incluso psicosis. El electroencefalograma de los pacientes muestra au-

mento en la actividad de ondas rápidas. En pacientes que se sabe que tienen epilepsia se ve aumentada la frecuencia de los ataques. Hasta de 60 a 80% de los pacientes cursan con debilidad muscular de predominio proximal con o sin atrofia y mialgias. Aunque no es frecuente, el paciente puede cursar con corea unilateral, bilateral o multifocal, involucrando predominantemente las extremidades. Existe además una bien documentada relación entre el hipertiroidismo, en especial el derivado de la enfermedad de Graves, y la miastenia *gravis*, con una prevalencia de 2 a 17% de hipertiroidismo entre pacientes con miastenia *gravis*.<sup>20</sup> Con el hipertiroidismo se desarrolla una polineuropatía sensitiva simétrica distal junto con reducción en el reflejo aquileo.

Hay retracción palpebral que le da al paciente un aspecto característico de mirada fija. La afección ocular en la enfermedad de Graves se conoce como orbitopatía de Graves, e involucra un aumento del volumen del tejido conectivo retroorbitario y los músculos extraoculares debido a la inflamación y el acúmulo de glucosaminoglucanos hidrofílicos, principalmente ácido hialurónico, los cuales son secretados por fibroblastos estimulados por citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma secretados por células T activadas. La presencia de estos glucosaminoglucanos crea un gradiente osmótico que promueve el acúmulo de agua incrementando la presión dentro de la órbita, desplazando hacia afuera el globo ocular e interfiriendo con la función de la musculatura extraocular y el drenaje venoso. La orbitopatía es más frecuente en mujeres y en pacientes fumadores. Para evaluar la gravedad de la orbitopatía, la Asociación Americana de la Tiroides desarrolló un sistema de clasificación de la afección ocular en la enfermedad de Graves (cuadro 10–4).

La piel del paciente hipertiroideo es caliente y húmeda debido a vasodilatación y sudoración excesivas. Puede haber eritema palmar y telangiectasias. Las uñas son suaves y friables. En pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria es frecuente observar también vitíligo. La dermatopatía infiltrativa ocurre hasta en 5% de los pacientes con enfermedad de Graves y casi siempre va acompañada de orbitopatía; está caracterizada por piel indurada e hiperpigmentada.

**Cuadro 10–4. Clasificación de los cambios oculares en la enfermedad de Graves**

Clase 0	Sin signos ni síntomas
Clase I	Sólo signos, sin síntomas
Clase II	Compromiso de tejidos blandos
Clase III	Proptosis
Clase IV	Compromiso de músculos extraoculares
Clase V	Compromiso corneal
Clase VI	Compromiso del nervio ocular (pérdida de visión)

La capacidad vital del paciente está disminuida, sobre todo debido a debilidad de la musculatura respiratoria. En casos graves de hipertiroidismo puede haber disnea. Hay aumento del consumo de oxígeno y la producción de CO<sub>2</sub> resulta en hipoxia e hipercapnia. En casos de bocio muy grande puede haber obstrucción traqueal. El hipertiroidismo puede provocar aumento en la frecuencia de las exacerbaciones del asma. El paciente hipertiroideo puede también cursar con incremento de la presión arterial pulmonar.

El paciente tiene incremento del apetito, el cual se da de manera proporcional al grado de hipertiroidismo; sin embargo, el alza en la ingesta no basta para cubrir el gasto calórico generado por el estado hipermetabólico del paciente, lo cual lo lleva a perder peso a pesar de la mayor ingesta. Hay aumento del tránsito intestinal con incremento del número de evacuaciones. En pacientes con enfermedad grave puede originarse insuficiencia hepática, con hipoproteinemia y elevación de ALT y fosfatasa alcalina, hepatomegalia e ictericia.

Se elevan la calciuria y la fosfaturia con desmineralización ósea consecuente y se incrementa el riesgo de fracturas patológicas, principalmente en mujeres menopáusicas. Los pacientes con tirotoxicosis grave pueden cursar con hipercalcemia, encontrándose elevaciones en el calcio sérico total hasta en 27% de ellos y el calcio ionizado elevado hasta en 47%.

El periodo intermenstrual sufre variaciones, pudiendo tanto prolongarse como retrasarse; al principio el sangrado disminuye para después suspenderse. Predominan los ciclos anovulatorios con oligomenorrea, pero puede haber ciclos con ovulación e incluso embarazo, el cual será de alto riesgo y con elevadas probabilidades de terminar en aborto.

## **Diagnóstico**

En el diagnóstico del hipertiroidismo se debe comenzar con la realización de una adecuada historia clínica y una exploración física orientada. Al tener el diagnóstico clínico se utiliza el apoyo de paraclínicos auxiliares del diagnóstico; los más importantes de éstos son las concentraciones de hormonas tiroideas y TSH, y la captación de radioyodo por parte de la glándula tiroides. Si a la exploración física se encuentra una glándula nodular, se deberá complementar el abordaje diagnóstico con estudio ecográfico y gammagrama.

En el paciente con síntomas tirotóxicos se encontrarán niveles bajos de TSH (<0.1 mU/L) y niveles séricos elevados de T<sub>4</sub> libre. En términos generales, cuando la tirotoxicosis se debe a hipertiroidismo se encuentran niveles de T<sub>3</sub> libre más altos respecto a los de T<sub>4</sub> libre. En busca del adecuado diagnóstico diferencial, el estudio auxiliar de más ayuda es la captación de radioyodo (RAIU), el cual aparece normal o elevado en hipertiroidismo pero bajo en pacientes con tiroiditis.

En casos de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, en el suero se encuentran anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina (Tg) y el receptor de TSH (TSHr). En la enfermedad de Graves los anticuerpos circulantes específicos están dirigidos contra el receptor de TSH y tienen un efecto estimulante sobre éste, activando la adenilato ciclasa, lo que tiene como consecuencia crecimiento tiroideo, aumento de la vascularidad y aumento de la producción y secreción de hormonas tiroideas.

En los casos de enfermedad de Graves la concentración de TSH está totalmente suprimida, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres están incrementados en mayor proporción que los valores de las hormonas totales. Se puede solicitar la determinación de los anticuerpos contra TSHr, los cuales pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico clínico de enfermedad de Graves. Su otra utilidad es como marcador de pronóstico en pacientes bajo tratamiento antitiroideo, pues la persistencia de niveles elevados de estos anticuerpos es marcador de recaída.

Cuando la tirotoxicosis se debe a un bocio multinodular tóxico, la sobreproducción de hormonas tiroideas es en menor proporción que en la enfermedad de Graves, lo cual condiciona que la elevación de las concentraciones de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> sea marginal y la principal característica encontrada sea la supresión de la TSH. La RAIU está en rango normal o sólo ligeramente incrementada. Ayuda al diagnóstico saber que esta patología ocurre con más frecuencia en pacientes mayores de 50 años de edad con el antecedente de tener un bocio multinodular no tóxico, y es más común en hombres que en mujeres.

En los pacientes con adenoma tóxico como causa de la tirotoxicosis, los hallazgos en los estudios paraclínicos reflejan al principio concentraciones normales de hormonas tiroideas, y apenas suprimidas las de TSH. Este hallazgo en el contexto de un nódulo tiroideo encontrado por exploración física orienta al diagnóstico, el ultrasonido tiroideo confirma la sospecha y corrobora que no haya múltiples nódulos.

El hipertiroidismo inducido por TSH es una condición rara debida a la hipersecreción de TSH por la hipófisis. Sólo 1% de los tumores funcionales hipofisarios son productores de TSH. Los pacientes cursan con niveles elevados de TSH y de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> libre. Ante la sospecha de alteraciones hipofisarias como causantes del hipertiroidismo se debe incluir en el protocolo diagnóstico una tomografía de silla turca o bien una resonancia magnética.

El estudio de ultrasonido tiene un papel importante en la evaluación del paciente con trastorno tiroideo, ya que permite identificar nódulos y bocio, que no son fácilmente identificables con la exploración física.

Entre los estudios de imagen utilizados para la evaluación de los pacientes con padecimientos tiroideos están los que utilizan marcadores radiomarcados, como el <sup>131</sup>I y el <sup>123</sup>I. Después de la ingestión del marcador se capta la radiación emitida por la glándula. A grandes rasgos, en el contexto del hipertiroidismo una fracción

de captación del radiomarcador aumentada indica síntesis *de novo* de hormonas tiroideas, mientras que una captación baja indica que la causa de la tirotoxicosis no es la sobreproducción de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea.

Los estudios con tecnecio 99 son también muy importantes debido a que el tecnecio, al igual que el yodo, es captado por las células tiroideas. El resultado de este estudio permite una rápida distinción entre los estados hipercaptantes hipermetabólicos, como la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico, y los estados hipocaptantes, como la tiroiditis.

## **TORMENTA TIROIDEA**

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una exacerbación aguda de todos los síntomas del hipertiroidismo y puede en ocasiones poner en riesgo la vida. La mayoría de los casos ocurren después de una tiroidectomía en un paciente sin la preparación adecuada, después del tratamiento con yodo radiactivo, durante un estado de estrés, infección, diabetes descontrolada, trauma, infarto agudo del miocardio o es desencadenado farmacológicamente. Las manifestaciones clínicas son un marcado hipermetabolismo y una respuesta adrenérgica excesiva; se presenta con fiebre, sudoración, taquicardia en ocasiones con fibrilación auricular, agitación marcada, delirio e incluso coma, náuseas, vómito, diarrea e ictericia, y puede haber insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico. Los paraclínicos muestran concentraciones elevadas de T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub> y TSH suprimida.

### **Tratamiento**

Las tionamidas son el medicamento antitiroideo más común. Existen dos tipos de ellas: los tiouracilos (propiltiouracilo) y los imidazoles (metimazol y carbimazol). Las tionamidas detienen la síntesis de hormonas tiroideas interfiriendo con la organificación del yodo (oxidación del yodo) mediada por la peroxidasa tiroidea e inhiben el proceso de unión de residuos yodotirosina catalizado por la peroxidasa para formar T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. El propiltiouracilo (PTU) bloquea también la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> al inhibir la desyodinasas tipo I; en casos de tormenta tiroidea este beneficio extra puede ser de gran utilidad. En algunos estudios se ha mostrado que además de inhibir la organificación de las hormonas tiroideas, las tionamidas pueden tener un efecto inmunomodulador.<sup>18</sup> La vida media del metimazol es de seis a ocho horas, en tanto que la del PTU es de una a dos horas, de ahí que el metimazol sea efectivo como monodosis diaria en tanto que el PTU debe administrarse tres veces al día. La dosis usual de inicio de tratamiento en

tirotoxicosis no grave es de 300 mg de PTU dividido en tres dosis al día, en tanto que la de metimazol es de 15 a 30 mg al día en una sola dosis.<sup>18</sup> El metimazol provoca una inhibición irreversible de la peroxidasa tiroidea, en tanto que la provocada por el PTU sí es reversible.

Los efectos adversos derivados del tratamiento con tionamidas son disgeúsia, urticaria, prurito y artralgias. Hasta la mitad de los pacientes en quienes tiene un efecto adverso relacionado con el uso de una tionamida tendrán la misma reacción con el uso de otra. Una complicación rara pero potencialmente letal es el desarrollo de agranulocitosis, la cual puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Se ha sugerido una relación directa de la frecuencia de presentación de agranulocitosis con la dosis administrada de metimazol, mas no así con la de PTU. Otro efecto adverso grave reportado en 0.1 a 0.2% de los pacientes tratados es el desarrollo de hepatotoxicidad.

### Tratamiento $\beta$ bloqueador

En el manejo de la tirotoxicosis el alivio de los síntomas es un elemento clave. Para lograr controlar las manifestaciones cardiovasculares el uso de agentes  $\beta$  bloqueadores es una aproximación adecuada. El propranolol es el medicamento más utilizado para este fin; se ha visto además que en dosis mayores de 160 mg/día puede disminuir los niveles de  $T_3$  hasta en 30% debido a inhibición de la 5' monodesyodinasa. Las principales limitaciones del propranolol son su corta vida media y el que no sea selectivo. Se puede utilizar otro agente  $\beta$  bloqueador con vida media más larga y que sea selectivo, como el atenolol en dosis de 50 a 200 mg/día. Otras opciones que pueden considerarse en el tratamiento son metoprolol en dosis de 100 a 200 mg/día o nadolol en dosis de 40 a 80 mg/día.<sup>18</sup>

### Yodo radiactivo

La ablación tiroidea con yodo radiactivo es la forma de tratamiento definitivo más utilizada para la tirotoxicosis derivada de enfermedad de Graves o por bocio multinodular tóxico. Su principal efecto adverso es el desarrollo de hipotiroidismo permanente. El abordaje terapéutico ideal buscaría lograr una ablación completa, pues cuando se han utilizado dosis bajas para preservar algún grado de función tiroidea a fin de lograr mantener al paciente eutiroideo después del tratamiento, es muy frecuente que no se logre la resolución del cuadro y se necesiten dosis repetidas. Para realizar el cálculo adecuado de la dosis necesaria de yodo radiactivo se debe considerar el peso de la glándula y la captación de yodo radiactivo en 24 h, así como también si el paciente ha estado bajo tratamiento antitiroideo. Existe una fórmula para calcular la dosis de yodo radiactivo que se va a utilizar; es importante individualizar la indicación para cada paciente a fin de

conseguir resultados óptimos. La respuesta al tratamiento con yodo radiactivo no es inmediata y los pacientes deberán continuar el tratamiento con fármacos antitiroideos hasta que se consiga un estado hipotiroideo, lo cual ocurre en promedio dos o tres meses después del tratamiento con yodo radiactivo. Si transcurridos seis meses del tratamiento no se ha conseguido el objetivo y el paciente continúa hipertiroideo, entonces se requerirá una nueva dosis.

### **Cirugía**

La tiroidectomía total o subtotal es el tratamiento de elección para los pacientes con glándulas muy grandes o multinodulares; lo es también para los pacientes alérgicos a los medicamentos antitiroideos o que no se apegan al tratamiento, así como también para quienes rechazan el tratamiento con yodo radiactivo y las embarazadas con enfermedad de Graves grave alérgica a los antitiroideos. Idealmente el paciente debe ser preparado con fármacos antitiroideos hasta llevarlo a un estado eutiroideo; además de ello, dos semanas antes de la fecha programada para la cirugía el paciente deberá comenzar a ingerir yoduro de potasio, el cual se indica para disminuir la vascularidad de la glándula, simplificando la cirugía. Las principales complicaciones derivadas de la cirugía son la lesión del nervio laríngeo recurrente y el desarrollo de hipoparatiroidismo al retirar las glándulas paratiroides accidentalmente.

En el caso de los pacientes con tirotoxicosis por enfermedad de Graves, los medicamentos antitiroideos para disminuir la producción de hormonas tiroideas y los  $\beta$  bloqueadores para controlar las manifestaciones periféricas de la tirotoxicosis son la medida terapéutica apropiada. Una vez que el paciente alcanza el estado eutiroideo las opciones de tratamiento incluyen continuar el uso de los fármacos antitiroideos o bien el tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía.

Para el tratamiento de la orbitopatía de Graves se han utilizado glucocorticoides intravenosos y orales. Existen reportes sobre la superioridad del tratamiento intravenoso, aunque aumenta el riesgo de efectos adversos secundarios, principalmente disminución de densidad mineral ósea y daño hepático. Se ha considerado que el tratamiento con esteroides es benéfico también después de la ablación con yodo radiactivo debido a que este último manejo causa destrucción del tejido tiroideo con liberación de antígenos tiroideos y activación de linfocitos con empeoramiento de la orbitopatía, situación mitigada con el tratamiento esteroideo.

Para el tratamiento del bocio multinodular tóxico y el adenoma solitario se pueden utilizar fármacos antitiroideos para normalizar las pruebas de función tiroidea, pero no son un tratamiento definitivo adecuado, pues prácticamente es un hecho la recurrencia del hipertiroidismo al suspender el tratamiento. Las tionamidas no previenen el crecimiento de los nódulos. Las modalidades de tratamiento que se ofrecen son la ablación con yodo radiactivo y la cirugía, prefiriéndose la

primera opción. Por lo general se requieren dosis más altas de yodo radiactivo y las tasas de recaída son más altas (de hasta 20%).

## Cirugía en el paciente hipertiroideo

La enfermedad tiroidea tiene una prevalencia muy alta, pero a pesar de ello no se justifica su búsqueda en el preoperatorio. Esta situación cambia en el paciente con historia clínica sugestiva de hipertiroidismo, en quien deberá realizarse el escrutinio de alguna patología tiroidea, ya que este resultado podría modificar el manejo perioperatorio.

En el paciente hipertiroideo se incrementan el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca, se amplifica la presión del pulso, disminuyen las resistencias vasculares y hay aumento en la incidencia de fibrilación auricular, lo que amerita un estrecho monitoreo electrocardiográfico en el perioperatorio.

El sistema renina–angiotensina–aldosterona está activado, aumentando la reabsorción de sodio e incrementando el volumen sanguíneo circulante, con un incremento concomitante del gasto cardiaco de 50 a 100%. Se debe vigilar el posible desarrollo de arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca.

Se debe también monitorear estrechamente la función respiratoria debido a que se incrementan el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, coexistiendo con debilidad de la musculatura respiratoria, disminuyendo el volumen pulmonar y provocando disnea. Los pacientes son extremadamente susceptibles a desarrollar hipopnea o apnea con los agentes anestésicos o sedantes. El paciente puede disminuir su respuesta al estrés quirúrgico culminando en colapso cardiovascular. Los pacientes hipertiroideos tienen un riesgo incrementado de intubación prolongada debido al incremento en el consumo de oxígeno y la debilidad de los músculos respiratorios.

Los pacientes con hipertiroidismo deben tomar sus medicamentos antitiroideos en la mañana del día de la cirugía. En pacientes con hipertiroidismo descontrolado que se presenten para una cirugía electiva, el procedimiento quirúrgico deberá posponerse hasta que se encuentre en un régimen médico estable, para disminuir el riesgo de tormenta tiroidea. Si la cirugía es urgente se pueden utilizar  $\beta$  bloqueadores. Los agentes utilizados en el manejo anestésico que sean vagolíticos o simpaticomiméticos (como pancuronio, efedrina, norepinefrina y atropina) de preferencia deberán evitarse en pacientes con tirotoxicosis.

La complicación perioperatoria más temida que surge usualmente del hipertiroidismo no diagnosticado o mal manejado es la tormenta tiroidea; ésta puede ocurrir en cualquier momento del periodo perioperatorio, siendo su presentación más frecuente en el transoperatorio o en las primeras 48 h del posoperatorio. La mortalidad derivada de la tormenta tiroidea es de 10 a 75%. Dado que una de las

principales manifestaciones de este padecimiento es la hipertermia, hay que considerar el diagnóstico diferencial con la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno.

En la preparación previa a la cirugía del paciente hipertiroideo se debe evaluar intencionadamente la posible existencia de enfermedad cardiopulmonar y se deben realizar todos los esfuerzos posibles para optimizar la condición del paciente. En pacientes con enfermedad cardiopulmonar se puede considerar incluso el uso de una línea arterial y un catéter de Swan–Ganz.

Se recomienda el uso de  $\beta$  bloqueadores en el preoperatorio buscando la meta de una frecuencia cardiaca menor de 80 latidos/min. Se pueden utilizar agentes selectivos  $\beta_1$ , como atenolol o metoprolol. El atenolol es preferido debido a su mayor vida media, ya que puede administrarse una hora antes del evento quirúrgico y puede mantener un adecuado bloqueo beta hasta que el paciente ya pueda tomar medicamentos vía oral en el posoperatorio. En el transoperatorio se puede utilizar propranolol intravenoso en dosis de 1 mg/min para el control de hipertensión y taquicardia.

## REFERENCIAS

1. *Norma Oficial Mexicana NOM-038-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las enfermedades por deficiencia de yodo.*
2. **Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC:** Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000;10:321–326.
3. **Bartalena L:** Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990;11:47.
4. **Magner JA:** Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 1990;11:354.
5. **Surks MI, Goswami G, Daniels GH:** The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489–5496.
6. **Devdhar M, Ousman YH, Burman KD:** Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:595–615.
7. **Brent GA, Larsen PR, Davies TF:** Hypotiroidism and thyroiditis. En: *Kronenberg: Williams textbook of endocrinology*. 11ª ed. Elsevier, 2008:377–410.
8. **Vanderpump MP:** The epidemiology of thyroid diseases. En: *Braverman LE, Utiger RD (eds.): The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:398–406.
9. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al.:** Serum TSH, T<sub>4</sub>, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–499.
10. **Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J et al.:** Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764–770.
11. **Grozinsky GS, Fraser A, Nahshoni E et al.:** Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592–2599.

12. **Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC et al.:** Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 1984;77:261–266.
13. **Weinberg AD, Brennan MD, Gorman CA et al.:** Outcome of anesthesia and surgery in hypothyroid patients. *Arch Intern Med* 1983;143:893–897.
14. **Moitra V, Sladen RN:** Monitoring endocrine function. *Anesthesiol Clin* 2009;27:355–364.
15. **Stathatos N, Wartofsky L:** Perioperative management of patients with hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:503–518.
16. **Kohl BA, Schwartz S:** Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Anesthesiol Clin* 2009;27:687–703.
17. **Kohl BA, Schwartz S:** How to manage perioperative endocrine insufficiency. *Anesthesiol Clin* 2010;28:139–155.
18. **Nayak B, Hodak SP:** Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:617–656.
19. **Davies TF, Larsen PR:** Thyrotoxicosis. En: Kronenberg: *Williams textbook of endocrinology*. 11ª ed. Elsevier, 2008:333–376.
20. **Weissel M, Mayr N, Zeithofer J:** Clinical significance of autoimmune thyroid disease in myasthenia gravis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:63–67.



---

## Insuficiencia hepática aguda

---

*Carlos Jesús Cisneros Ocampo*

### INTRODUCCIÓN

La falla o insuficiencia hepática aguda (FHA) constituye una entidad clínica grave, de aparición súbita, rápido avance y con diversas causas desencadenantes. El daño hepático y las alteraciones metabólicas que se presentan son generadores de complicaciones, tales como encefalopatía, coagulopatía e ictericia, que pueden culminar en disfunción orgánica múltiple. Es una entidad poco frecuente que se presenta mayormente en adultos jóvenes, con una alta tasa de mortalidad. En países desarrollados constituye la principal causa de trasplante hepático, alternativa poco viable en la mayoría de los centros hospitalarios de México.

En las últimas décadas diversos estudios y publicaciones han intentado explicar la patogénesis de la enfermedad y sus complicaciones, con el fin de dirigir el tratamiento y futuras investigaciones.

En el presente capítulo se expondrán algunos conceptos básicos sobre esta patología, así como un panorama general de las clasificaciones más relevantes, las complicaciones y el manejo respectivo.

### DEFINICIONES

Es necesario definir diversos términos que comprenden a la falla hepática aguda, la cual se define como el daño hepatocelular que se evidencia por ictericia y ence-

falopatía en el contexto de un paciente sin lesión hepática previa; dichas alteraciones se presentan en menos de seis meses. Merece especial enfoque el término de falla hepática fulminante, concepto introducido en 1970<sup>1</sup> para describir la lesión hepática grave, con inicio de encefalopatía en las primeras ocho semanas de inicio de los síntomas, en ausencia de lesiones hepáticas preexistentes y con un carácter potencialmente reversible. Los términos insuficiencia hepática fulminante (IHF) y subfulminante manejados por Berneau y col. (1986)<sup>2</sup> señalan un intervalo de 2 y 12 semanas respectivamente entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de las manifestaciones de encefalopatía. Gimson<sup>3</sup> agregó el concepto de falla hepática de aparición tardía (la encefalopatía aparece entre 8 y 26 semanas después de la ictericia).

Las dos clasificaciones más utilizadas actualmente para FHA son la de Berneau y la propuesta por O'Grady y col.<sup>4</sup> Esta última fue publicada desde 1993, define tres subgrupos con base en el tiempo de desarrollo de la encefalopatía hepática e incluye casos de pacientes con enfermedad hepática crónica previamente asintomática; su importancia radica en que permite sospechar, de acuerdo con el cuadro clínico, la probable etiología (cuadro 11-1). Cabe señalar que otra forma de clasificar a la FHA es por su etiología (cuadro 11-2).

**Cuadro 11-1. Clasificación de insuficiencia hepática aguda<sup>2,4</sup>**

Elementos	Clasificación de Berneau			Clasificación de O'Grady		
	IHA	Fulminante	Subfulminante	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Encefalopatía posictericia	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ictericia (días)		0 a 15	16 a 190	0 a 7	8 a 28	29 a 72
Edema cerebral	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Infrecuente
Tiempo de protrombina			Prolongado	Prolongado	Prolongado	
Factor V	< 50%	< 50%	< 50%			
Bilirrubina	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Pronóstico	Bueno	Malo	Muy malo	Mejor	Malo	Muy malo
Sobrevida sin trasplante				Buena	Moderada	Pobre
Causas frecuentes				Paracetamol/hepatitis A y E	Hepatitis B	Fármacos hepatotóxicos

### Cuadro 11–2. Etiología de la falla hepática aguda

---

#### Hepatitis virales +

##### Hepatotropos:

- A, B, C, D, E, posiblemente G

##### No hepatotropos:

- Adenovirus
- Herpesvirus 1, 2 y 6
- Citomegalovirus
- Paramixovirus
- Varicela zoster
- Virus de Epstein–Barr
- Sarampión
- Rubeola
- VIH

#### Intoxicación por acetaminofén++

##### Reacción idiosincrásica a medicamentos

- Ampicilina–clavulanato
- AINEs
- Ácido valproico
- Ciprofloxacina
- Ciclofosfamida
- Fenitoína
- Flutamida
- Halotano
- Loratadina
- Lovastatina
- Nitrofurantoína
- Sales de oro
- Tetraciclina
- Tricíclicos
- Troglitazona
- Propiltiouracilo

##### Otras toxinas

- *Amanita phalloides*
- Hierbas medicinales (ginseng)
- Solventes orgánicos
- Fósforo
- Toxinas bacterianas (*Bacillus cereus* y cianobacterias)

##### Otras patologías

- Choque cardiogénico
  - Deficiencia de lecitín–acil colesterol
  - Hígado graso del embarazo
  - Hepatitis autoinmunitaria
  - Insuficiencia cardíaca
-

**Cuadro 11–2. Etiología de la falla hepática aguda (continuación)**

- Eclampsia
- Isquemia
- Leucemia
- Linfoma
- Metástasis hepáticas
- Síndrome de Reye
- Enfermedad de Wilson
- Oclusión de las venas suprahepáticas

**Indeterminada (11 a 35%)**

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. + Causa más frecuente en México y el mundo en general.

++ Causa más frecuente en EUA/Suecia/Australia y Reino Unido.

## EPIDEMIOLOGÍA

La FHA es reportada como poco frecuente; en países desarrollados la incidencia es de uno a seis casos por millón al año;<sup>5,6</sup> las tasas se ven aumentadas en países con alta incidencia de hepatitis infecciosa y en países con pocos recursos para el tratamiento de sus complicaciones. Desde el punto de vista de la anestesiología los pacientes con enfermedad hepática que requieren cirugía tienen un riesgo alto por las complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico y con la anestesia, sobre todo si se comparan con pacientes que carecen de esta comorbilidad. Existen pocos datos estadísticos al respecto, pero se considera que cerca de 10% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada necesitarán cirugía.

La evidencia en la literatura muestra que ante la presencia de enfermedad hepática descompensada aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias, como falla hepática fulminante, sepsis, sangrado, etc.

## ETIOLOGÍA

El daño inducido por fármacos y por virus comprende de 80 a 85% de los casos de FHA. La hepatitis viral es la primera causa en todo el mundo (lesión mediada por mecanismos inmunitarios del huésped, o bien por mecanismos de patogenicidad directos del agente infeccioso). No obstante, en reportes de países como EUA, Suecia, Australia y Reino Unido, la principal causa es la toxicidad por paracetamol; el uso de otros medicamentos hepatotóxicos constituye la tercera causa reportada. En 11 a 38% de los pacientes con FHA no es posible identificar la causa de origen (cuadro 11–3).<sup>7–16</sup>

En México la etiología viral aguda es la principal causal.

**Cuadro 11–3. Hepatitis viral**

Tipo de hepatitis	Tamaño nm	Genoma	Clasificación	Modo de transmisión	Periodo de incubación	Antígeno(s)	Anticuerpos	Características relevantes del diagnóstico
VHA	27	7.5–kb RNA, lineal, cs	Picornavirus	Persona–persona Fecal–oral	15 a 45 días	AgVHA	Anti–VHA	Diagnóstico: IgM, anti–VHA Infección: IgG, anti–VHA
VHB	42	3.2–kb DNA, circular, cs/dc	Hepadnavirus	Parenteral Sanguínea Sexual Materno–fetal	30 a 180 días	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti–HBs Anti–HBc Anti–HBe	Diagnóstico de cuadro agudo: HBsAg, IgM anti–HBc Diagnóstico de cuadro crónico: IgG, anti–HBc, HBsAg Marcadores de replicación: HBeAg, ADN, VHB
VHC	40 a 60	9.4–kb RNA, lineal, cs	Flavivirus	Parenteral Sanguínea Sexual (menos común que VHB) Materno–fetal (menos común que VHB)	15 a 160 días	VHC C–100–3 C33c C22–3 NS5	Anti–VHC	Diagnóstico de infección aguda: anti–VHC (C33c, C22–3, NS5), ARN VHC Diagnóstico de infección crónica: anti–HCV (C100–3, C33c, C22–3, NS5) HCV RNA
VHD	35 a 37	1.7–kb RNA, circular, cs	Virus satélite	Igual que VHB	21 a 140 días	AgHBs AgVHD	Anti–HBs Anti–VHD	Requiere infección previa por VHB (hepadnavirus) Diagnóstico: anti–VHD, VHD ARN; VHB/VHD Coinfección IgM, anti–HBc y anti–VHD; VHD superinfección IgG anti–HBC y anti–VHD
VHE	32 a 34	7.6–kb RNA lineal, cs, +	Picornavirus	Fecal–oral	15 a 60 días	VHE antígeno	Anti–VHE	Diagnóstico: IgM/IgG anti–VHE; virus en heces, bilis

VHA: virus de hepatitis A; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; VHD: virus de hepatitis D; VHE: virus de hepatitis E; cs: cadena simple; dc: cople cadena; AgVHA: antígeno de virus de hepatitis A; HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; HBcAg: antígeno core de hepatitis B; HBeAg: antígeno de replicación de hepatitis B.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente se presenta necrosis hepática masiva, caracterizada por desaparición casi total de hepatocitos; el tejido necrótico es sustituido por infiltrado inflamatorio, macrófagos y células de Kupffer con pigmentos y *detritus* celulares en su interior. En el examen histológico es imposible diferenciar la necrosis hepática masiva producida por virus de la producida por tóxicos. Pueden presentarse además signos de regeneración como mitosis y nódulos regenerativos en los pacientes que sobreviven al cuadro agudo.

## HEPATITIS VIRAL

Las hepatitis virales agudas son infecciones sistémicas que afectan sobre todo al hígado. La mayoría de los casos son provocados por uno de los cinco agentes siguientes: virus de hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D (VHD) y virus de hepatitis E (VHE). Se han identificado otros agentes transmitidos mediante transfusión (como el virus de hepatitis G), pero no se ha demostrado que sean causa de hepatitis. Estos agentes se caracterizan por estar constituidos por ácido ribonucleico (RNA), excepto por VHB, constituido por DNA. Todos ellos tienen sus propiedades moleculares y antigénicas, con cuadros clínicos similares, los cuales comprenden desde formas asintomáticas hasta episodios agudos fulminantes; no obstante, algunos de estos agentes pueden manifestarse como infecciones subclínicas y asociarse con formas crónicas progresivas, incluso asociarse con carcinoma hepatocelular, como VHB, VHC y VHD.

## HEPATITIS POR PARACETAMOL Y OTROS MEDICAMENTOS

La hepatitis por paracetamol es la segunda causa de FHA y predomina en países desarrollados. Su presentación hiperaguda es característica. El cuadro clínico se caracteriza por una rápida progresión a falla multiorgánica.<sup>17</sup> El libre acceso al medicamento ha sido una de las causas de la alta prevalencia de esta intoxicación, lo que ha llevado a normar su comercialización en esos países; se ha asociado al riesgo de hepatotoxicidad por su uso concomitante en pacientes con daño hepático crónico previo, sobre todo por etilismo.<sup>18</sup> El uso sostenido de paracetamol en dosis terapéuticas (4 g/día) se asocia al incremento de aminotransferasas séricas después de más de cuatro días de consumo;<sup>19,20</sup> sin embargo, estos cambios

**Cuadro 11–4. Fármacos asociados a falla hepática aguda<sup>23</sup>**

Fármacos frecuentemente asociados a falla hepática aguda	Otros fármacos
Isoniazida	Troglitazona
Fenitoína	Carbamazepina
Valproato	Mercaptopurina o azatioprina
Nitrofurantoína	Fialuridina
Ketoconazol	Atorvastatina
Amoxicilina–clavulanato	Cerivastatina
Disulfiram	Simvastatina
Halotano	Pravastatina
Herbal	Ezetimiba
Metotrexato	Fluvastatina
Metildopa	Amitriptilina
	Nefazodona
	Diclofenaco
	Bromfenaco
	Ibuprofeno
	Etodolaco
	Naproxeno
	Indometacina
	Trimetoprim–sulfametoxazol
	Minociclina
	Terbinafina
	Telitromicina
	Ciprofloxacina
	Levofloxacino
	Itraconazol
	Moxifloxacino
	Propiltiouracilo
	Felbamato

no se han asociado al desarrollo de FHA. Hasta el momento algunas revisiones sistemáticas no han encontrado asociación directa entre el uso de dosis terapéuticas y el desarrollo de FHA.<sup>21</sup> Según la Organización Mundial de la Salud la hepatopatía secundaria a fármacos distintos del paracetamol constituye aproximadamente 10%; su incidencia se ha reportado de uno a dos casos por cada millón de habitantes al año.<sup>22</sup> Los fármacos asociados a hepatopatía se describen en el cuadro 11–4. Los pacientes mayores de 60 años de edad constituyen un grupo de riesgo para desarrollar hepatopatía medicamentosa.

En el caso de daño por medicamentos se pueden presentar alteraciones bioquímicas con patrón colestásico o datos de daño hepatocelular, lo que confiere un peor pronóstico. Los datos clínicos que se asocian a mayor mortalidad son ictericia, elevación de aminotransferasas y la edad.<sup>24</sup> Se habla de cierta predisposición para el daño hepático inducido por medicamentos; por ejemplo, se asocia con alteraciones específicas en HLA relacionadas con la enzima glutatión S–transferasa

y superóxido dismutasa con toxicidad por cloxacilina y amoxicilina.<sup>25</sup> Igualmente, se han descrito alteraciones en polimorfismos asociados con el metabolismo de medicamentos como diclofenaco e isoniazida; sin embargo, hasta el momento no hay bases suficientes para aplicarse en la práctica clínica.

## **CUADRO CLÍNICO**

Los principales datos de la FHA son ictericia, encefalopatía hepática y coagulopatía. Dada la gravedad del cuadro, una gran parte de los pacientes pueden evolucionar a falla multiorgánica, por lo cual la atención temprana y el manejo de dichas complicaciones tendrán un papel fundamental en la morbimortalidad de los pacientes. De forma inicial los pacientes pueden presentar datos inespecíficos, como náusea y malestar general seguidos de ictericia y alteración del estado mental. En el cuadro 11–5 se describen algunas de las manifestaciones y el mecanismo fisiopatológico asociado, evidenciando la complejidad del cuadro y la afectación multisistémica.

## **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

La alteración neurológica en la falla hepática aguda representa una de las manifestaciones más comentadas en diversas revisiones, constituyendo un dato con gran espectro clínico que va desde la confusión y la desorientación hasta el coma y el edema cerebral. Dicha etapificación se relaciona directamente con el pronóstico (cuadro 11–9).<sup>27</sup> La sobrevivencia de los pacientes con FHA sin trasplante y que además presentan encefalopatía grave es pobre, siendo el riesgo de edema e hipertensión intracraneal mayor en los pacientes con cuadros agudos y subagudos. Hasta la fecha, la patogenia sólo se explica parcialmente, relacionándose con diversas neurotoxinas; la más referida es el amonio.<sup>28</sup> Varios estudios han demostrado que el amonio interfiere directamente en la síntesis y liberación de neurotransmisores, además de que limita la función mitocondrial. Por otra parte, las alteraciones osmóticas causan cambios en el metabolismo del amonio a glutamina en los astrocitos.<sup>29</sup> Existen algunas investigaciones que asocian directamente los niveles séricos de amonio con el grado de encefalopatía.<sup>30,31</sup> Se asocian también el edema cerebral y la hipertensión intracraneal debido a la respuesta proinflamatoria y al aumento en la permeabilidad endotelial.<sup>29</sup> Hay que recordar que el amonio es producido en el intestino delgado por la conversión de glutamina en amonio a través de la enzima glutaminasa y luego es transformado en urea por

**Cuadro 11–5. Datos clínicos asociados a falla hepática aguda**

Sistema afectado	Mecanismo fisiopatológico	Manifestación clínica
De forma sistémica	Activación de citocinas Aumento en catabolismo	Respuesta inflamatoria sistémica
Hígado	Pérdida de la función metabólica Disminución de gluconeogénesis Disminución de eliminación de lactato Disminución del aclaramiento de amonio Disminución de la síntesis de proteínas Hipertensión portal	Hipoglucemia Acidosis láctica Encefalopatía hepática Trastornos de la coagulación Asociado de forma crónica a desarrollo de cirrosis
Pulmones	Respuesta inflamatoria sistémica	Daño pulmonar agudo SIRA
Glándula supra-renal	Disminución de la síntesis de glucocorticoides	Hipotensión
Médula ósea	Supresión en la médula ósea	Predisposición a procesos infecciosos/sepsis Inmunosupresión
SNC	Hiperamonemia	Encefalopatía Edema cerebral Hipertensión endocraneana
Corazón	Aumento del gasto cardíaco	Taquicardia y mayor riesgo CV Mayor riesgo de daño miocárdico subclínico
Páncreas	Toxicidad por fármacos, específicamente paracetamol	Pancreatitis
Riñón	Disminución de la perfusión renal	Falla renal aguda

SNC: sistema nervioso central; CV: cardiovascular; SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

el hígado, por lo que en la falla hepática sus concentraciones se elevan, entrando en juego el metabolismo extrahepático, principalmente en el músculo, en donde la glutamina sintetasa lo metaboliza a glutamina.<sup>32–34</sup> La ornitina aspartato puede ayudar a esta conversión, demostrando su utilidad en el tratamiento de la encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía crónica.<sup>35</sup> Sin embargo, algunos artículos han demostrado que las concentraciones de amonio no disminuyen significativamente en pacientes con tratamiento de FHA y tampoco se ha demostrado impacto en la sobrevida comparado con placebo.<sup>36</sup> Se han utilizado diversas estrategias para reducir las concentraciones séricas de amonio, entre las que destacan el tratamiento sustitutivo de la función renal y la hipotermia (la cual se asociaría a menor tasa de metabolismo y producción de amonio).<sup>37</sup> La corrección de otras patologías coexistentes (sepsis, hiponatremia, hipoperfusión cerebral) es importante para prevenir el edema cerebral.<sup>38</sup> Pueden presentar se crisis convulsivas en el paciente con enfermedad avanzada, empeorando el pronóstico; no obs-

**Cuadro 11–6. Criterios de *West Haven* modificados para encefalopatía hepática<sup>26</sup>**

Etapa	Estado mental	Signos neurológicos	Cambios en el electroencefalograma	Mortalidad
1	Cambios en la personalidad o el comportamiento: euforia y depresión ocasional; confusión leve fluctuante; actividad mental y afecto bajos; descuido personal; lentitud mental, habla arrastrada; trastornos en el ritmo del sueño (inversión del ciclo)	Temblor leve, escritura deficiente, incoordinación, sin asterixis	Ausentes de forma habitual	70%
2	Intensificación de la etapa I; letargo, somnolencia; conducta inapropiada; capaz de conservar el control de esfínteres, deficiencia en habilidad analítica y atención, cambios de personalidad, desorientación intermitente. Suma y resta alteradas, hipersomnolia, inversión del patrón del sueño	Asterixis franca, ataxia, disartria, bradilalia	Anormal	60%
3	Somnolencia, estupor, duerme la mayor parte del tiempo pero se puede despertar; su habla es incoherente; su confusión es notable	Hiperreflexia, rigidez muscular, fasciculaciones, reflejo de Babinski, estupor, respuesta a estímulo verbal y doloroso, sin asterixis	Siempre anormal	40%
4	Coma	Ausencia de respuesta oculo-vestibular, pérdida de respuesta a estímulos dolorosos; postura de descerebración	Siempre anormal	20%

tante, aún no se ha documentado beneficio de la profilaxis con fenitoína.<sup>39</sup> Para la evaluación de los pacientes se cuenta con diversas clasificaciones; la más utilizada corresponde a la de *West Haven* modificada (cuadro 11–6), la cual predice mortalidad, con una supervivencia menor de 40% en el estadio 4.

## DIAGNÓSTICO

Además de las características clínicas comentadas hay que apoyarse en diversos estudios de laboratorio y gabinete, entre los cuales cabe mencionar:

1. Pruebas de función hepática que incluyan:
  - a. Aminotransferasas (AST/TGO/SGPT).
  - b. Pruebas que indiquen riesgo de trombosis/hemorragia:
    - INR/conteo plaquetario/niveles de antitrombina III, indicadores de fibrinólisis (dímero D, plasminógeno), PAI-1, TAFI, niveles de FVIII, FV, FVII y fibrinógeno. Los factores V y VII también se usan como factores pronósticos. Niveles bajos de FVIII (sugieren coagulación intravascular diseminada), FvW, macroglobulina y proteínas C y S.<sup>40</sup>
  - c. Química sanguínea: glucemia, urea, creatinina, bilirrubinas.
  - d. Gasometría arterial: datos que indiquen acidosis metabólica. Estos pacientes suelen cursar con alcalosis respiratoria en etapas iniciales.
  - e. Electrolitos séricos: el trastorno más característico es la hiponatremia.
2. Biometría hemática:
  - a. Datos de respuesta inflamatoria sistémica o procesos infecciosos agregados: leucocitosis, leucopenia, trombocitosis, trombocitopenia.

Dependerá de la patología que se sospeche cuáles serán los estudios más convenientes que solicitar. Es indispensable en todos estos pacientes realizar un ultrasonido Doppler hepático y de vía biliar en la evaluación inicial; en determinadas patologías será necesario recurrir a estudios como tomografía, resonancia magnética e incluso la tomografía por emisión de positrones, aunque tendrán sus indicaciones específicas, tal como lo muestra el cuadro 11-7.

## TRATAMIENTO

Dada la baja frecuencia de esta entidad no existe consenso acerca de su manejo; no obstante, se presentan algunas manifestaciones que reciben tratamientos específicos, como son corticosteroides en etiología autoinmunitaria, lamivudina para hepatitis B, aciclovir en etiología herpética y N-acetilcisteína en las primeras 24 h de intoxicación por paracetamol. Como parte del manejo inicial se debe mantener:

1. Adecuado estado de hidratación (no se ha demostrado diferencia entre el uso de soluciones cristaloides o coloides), el uso de soluciones hipertónicas es una medida que no cuenta con niveles altos de evidencia. Mantener la pre-

**Cuadro 11–7. Pruebas diagnósticas y tratamiento en falla hepática renal**

Causa	Etiología	Evaluación	Tratamiento
Virus	Hepatitis B	HBsAg, anti-HBc IgM, PCR para DNA-VHB	Lamivudina, entecavir
	Hepatitis D	RNA-VHD, IgM anti-VHD, antígeno VHD	Lamivudina, entecavir
	Citomegalovirus	PCR para CMV, Biopsia, IgM para CMV, PCR para DNA VHS	Ganciclovir, valganciclovir
	Virus herpes simple Virus de Epstein-Barr	IgM vs VHS, biopsia PCR para DNA VEB, biopsia, serología	Aciclovir Esteroides-aciclovir
Metabólicas	Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, cobre urinario y hepático, observación de alteraciones oculares	Agentes quelantes/plasmaféresis
	Falla hepática aguda asociada al embarazo/HELLP	Datos de preeclampsia (hipertensión, edema, proteinuria)	Atención en UCI
	Hepatitis autoinmunitaria	ANA, ASMA, IgM, IgG, IgA, biopsia hepática	Esteroides
Infiltrativa	Actividad metastásica	Imagen, biopsia hepática	Quimioterapia
	Leucemia aguda/linfoma	Aspirado de médula ósea, biopsia hepática	Quimioterapia
Fármacos/toxina	Paracetamol	Historia de tratamiento Niveles séricos de fármaco	N-acetilcisteína
	Envenenamiento por amanita	Ingesta reciente del hongo, síntomas gastrointestinales graves	Lavado gástrico Carbón activado Penicilina G, silimarina, hemodiálisis
Vascular	Síndrome de Budd-Chiari	Ultrasonido Doppler, angiograma	Heparina, HBPM
	Hepatitis isquémica	Hipotensión sistémica, choque cardiogénico, embolismo pulmonar, hipovolemia	Revertir hipotensión, inotrópicos

HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc IgM: inmunoglobulina M antígeno *core* de hepatitis B; DNA: ácido desoxirribonucleico; RNA: ácido ribonucleico; PCR: reacción en cadena de polimerasa; VHD: virus de hepatitis D; VHS: virus de herpes simple; VEB: virus de Epstein-Barr; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; UCI: unidad de cuidados intensivos; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

sión venosa central (PVC) en intervalos de normalidad. (Algunas publicaciones recientes han demostrado que los niveles de PVC no se correlacionan con los requerimientos hídricos del paciente.)

- Equilibrio ácido-base; vigilar datos de acidosis metabólica, corrección de desequilibrio hidroelectrolítico, sobre todo hiponatremia.
- Control térmico: ha demostrado ser beneficioso para mantener temperaturas entre 32 y 34 °C.

4. Control metabólico general: conservar la normogluemia (ya que los estados de hipergluemia e hipogluemia se han asociado con mayor edema cerebral).
5. Antibióticos: dirigidos contra agentes coexistentes.
6. Nutrición: preferentemente por vía enteral, con adecuado balance de productos nitrogenados.
7. Administración de N-acetilcisteína en todos los pacientes con FHA a pesar de su etiología.

Para ciertas patologías específicas se tienen ya protocolos de tratamiento (cuadro 11-8).

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático, hasta ahora, es el único tratamiento curativo una vez desarrollada la FHA; la principal variable para tomar la decisión de trasplantar al paciente con FHA es la presencia de edema cerebral.

Se cuenta con diversos criterios para considerar que un paciente es candidato a ser receptor de trasplante del hígado; los más utilizados son los del Colegio King y los de Clichy-Villejuif (éstos consideran niveles de factor V, edad y grado de encefalopatía), siendo los primeros los más aceptados actualmente por tener mayor agudeza diagnóstica en estudios comparativos, sobre todo en pacientes con IHA asociada a paracetamol.<sup>42</sup>

A pesar de la aceptable especificidad de los criterios, su sensibilidad es aún limitada, por lo que algunos han considerado agregar otros marcadores de selección, como el lactato o el fosfato (cuadro 11-9).

No obstante, todavía existe diferencia entre los pacientes a los que se les realiza el trasplante en condiciones de urgencia y aquellos a los que se les somete de forma electiva, siendo peor el pronóstico para los primeros.

La mortalidad de estos pacientes se asocia principalmente con sepsis y falla orgánica múltiple. De acuerdo con algunas series, la sobrevida de estos pacientes sobrepasa 80% a un año.<sup>43</sup>

Los factores que más se han asociado al pronóstico en el trasplante hepático de urgencia son: edad (doble de mortalidad en mayores de 50 años), el estado de gravedad pretrasplante (peor pronóstico en FHA asociada a paracetamol) y tipo de trasplante utilizado.

Hay un peor pronóstico en caso de que el tamaño del trasplante sea menor que el correspondiente al receptor, cuando haya incompatibilidad de grupo o tejidos esteatósicos.

**Cuadro 11–8. Manejo específico de la falla hepática aguda y sus complicaciones**

Patología	Tratamiento específico
Asociada a paracetamol	El antídoto N–acetilcisteína en las primeras 72 h, de preferencia en las primeras 18 h Carga de 140 mg/kg, seguido por 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 h, vía oral Algunos artículos recomiendan su uso en las primeras 8 h de hepatopatía no asociada a paracetamol, mejorando la sobrevida <sup>44</sup>
Edema cerebral	Medidas generales Eleva la cabecera a 30° Mantener una adecuada presión de perfusión cerebral Prevenir el desequilibrio hidroelectrolítico (especialmente hipernatremia) Mantener la osmolaridad sérica < 320 mosm/L Mantener la PaCO <sub>2</sub> entre 25 y 30 mmHg mediante hiperventilación en pacientes con apoyo mecánico ventilatorio Vigilar la presión intracraneana ante encefalopatía grados III y IV Hipotermia (sólo como medida temporal transitoria en lo que se realiza trasplante) Tratamiento específico Manitol, con vigilancia de electrolitos séricos cada 4 h Manitol 0.5 a 1 mg/kg como dosis de carga y luego 0.25 mg/kg/6 h Enema de lactulosa, mantener amonemia < 124 mmol/L
Crisis convulsivas	Tratamiento de las crisis. De preferencia con sedantes no benzodiazepínicos, ya que las benzodiazepinas generan hipotensión y por lo tanto disminuyen la presión de perfusión cerebral No está indicada la profilaxis con fenitoína
Coagulopatía	No transfundir plasma fresco congelado en pacientes sin hemorragia Transfundir concentrados plaquetarios en pacientes que serán sometidos a procedimiento y con conteo plaquetario < 10 000/mm <sup>3</sup> Usar crioprecipitados con cifras de fibrinógeno < 200 mg/dL
Hemorragia gastrointestinal	Uso de inhibidores de bomba de protones o bloqueadores H <sub>2</sub>
Insuficiencia renal aguda	Uso de líquidos IV Suspender nefrotóxicos Diálisis continua en caso necesario Vigilancia hemodinámica
Hipoglucemia	Vigilar estrechamente la glucemia. Se puede utilizarse solución de glucosa a 10% en dosis altas/de forma aguda utilizar solución glucosada a 50% 50 cc en carga
Encefalopatía hepática	Barbitúricos Evitar sedantes Profilaxis Hipotermia moderada
Infecciones	Cultivos/antibióticos
Hipotensión	Vigilancia hemodinámica Aminas (norepinefrina, terlipresina)

**Cuadro 11–9. Criterios para trasplante hepático del Hospital Colegio del Rey (King’s College Hospital, Londres, Reino Unido)<sup>41</sup>**

FHA por paracetamol	FHA sin paracetamol
pH < 7.3 a pesar de adecuada restitución de volumen o combinación de encefalopatía grado 3 o mayor	Cualquier grado de encefalopatía y:
O lactato arterial > 3.5mmol/L, después de tratamiento con soluciones de forma temprana, o mayor de 3.0 mmol/L después de las 12 h de la reposición	TP >100 seg
O fosfato sérico mayor de 1.2 mmol/L a 48 a 96 h después de comer	INR > 6.5 o 3 de los siguientes:
TP > 100 seg	1. Edad < 10 o > 40 años
INR > 6.5	2. Etiología: hepatitis C, hepatitis por halotano, reacción idiosincrásica a fármacos
	3. Duración de ictericia preencefalopatía > 7 días
	4. TP > 50 seg/INR > 3.5
	5. Bilirrubina sérica > 17.6 mg/dL (300 mmol/L)

FHA: falla hepática aguda.

## PRONÓSTICO

Se han asociado algunas variables al pronóstico; entre las más importantes están las relacionadas con el edema cerebral (25 a 30% en encefalopatía grado 3, 65 a 75% en encefalopatía grado 4). La etiología es otro factor determinante; la hepatopatía por paracetamol, por infección por hepatitis A y del embarazo tienen una supervivencia de 50% sin trasplante hepático.

Hasta ahora se ha demostrado que cuatro decisiones en el manejo influyen de forma decisiva en el pronóstico con FHA:

1. Diagnóstico temprano y preciso.
2. N-acetilcisteína.
3. Traslado a centro de trasplante hepático.
4. Entrar en lista de trasplante.

Algunos índices asociados con mal pronóstico (mortalidad mayor de 90%) son APACHE II (> 15), niveles de alfa-fetoproteína, niveles de fósforo menores de 3.7 mg/dL, amonio >124 [m]mol/L, necrosis > 70% en biopsia hepática.

El índice de MELD en algunas series se ha reportado como indicador para trasplante hepático; no obstante, su efectividad aún no está bien establecida.

**REFERENCIAS**

1. **Trey C, Davidson LS:** The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F (eds.): *Progress in liver diseases*. Nueva York, Grune and Stratton, 1970:282–298.
2. **Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP:** Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97–106.
3. **Gimson AES, O’Grady J, Ede RJ:** Late onset of hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288–294.
4. **O’Grady JG, Schalm SW, Williams R:** Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273–275.
5. **Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP:** Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459–2463.
6. **Escorsell A, Mas A, de la Mata M,** Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure: Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389–1395.
7. **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ et al.,** U.S. Acute Liver Failure Study Group: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–954.
8. **Escorsell A, Mas A, de la Mata M,** Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure: Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389–1395.
9. **Wei G, Bergquist A, Broome U et al.:** Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007;262:393–401.
10. **Bernal W, Auzinger G, Wendon J:** Prognostic utility of the bilirubin lactate and etiology score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:249.
11. **Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ et al.:** Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:339–345.
12. **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV et al.:** Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–954.
13. **Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW:** Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:154–159.
14. **Sarwar S, Khan AA, Alam A et al.:** Predictors of fatal outcome in fulminant hepatic failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:112–116.
15. **Khuroo MS, Kamili S:** Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224–231.
16. **Mudawi HMY, Yousif BA:** Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007;52:3266–3269.
17. **Bernal W, Cross TJS, Auzinger G et al.:** Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.
18. **Jalan R, Williams R, Bernuau J:** Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006;368:2195–2196.
19. **Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al.:** Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87–93.
20. **Temple AR, Lynch JM, Vena J, Auiler JF, Gelotte CK:** Aminotransferase activities in healthy subjects receiving three-day dosing of 4, 6, or 8 grams per day of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:36–44.

21. **Dart RC, Bailey E:** Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219–1230.
22. **Bjornsson E, Olsson R:** Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006;38:33–38.
23. **Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A:** Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transpl* 2009;15:719–729.
24. **Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al.:** Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
25. **Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P et al.:** HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genetics* 2009;41:816–819.
26. **Sundaram V, Shaikh O:** Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin N Am* 2009;93:819–836.
27. **Stravitz RT, Larsen FS:** Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S258–264.
28. **Acharya SK, Batra Y, Hazari S, Choudhury V et al.:** Etiopathogenesis of acute hepatic failure: eastern vs. western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S268–273.
29. **Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS:** The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009;24:5–14.
30. **Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E et al.:** Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844–1852.
31. **Vaquero J, Polson J, Chung C et al.:** Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–764.
32. **Romero Gómez M, Jover M, Galán JJ, Ruiz A:** Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis* 2009;24:147–157.
33. **Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE et al.:** Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163–1171.
34. **Chatauret N, Desjardins P, Zwingmann C, Rose C, Rao KVR et al.:** Direct molecular and spectroscopic evidence for increased ammonia removal capacity of skeletal muscle in acute liver failure. *J Hepatol* 2006;44:1083–1188.
35. **Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP:** L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9–14.
36. **Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK:** Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2159–2168.
37. **Hypothermia to prevent high intracranial pressure in patients with acute liver failure.** En: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00670124>.
38. **Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J:** Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188–200.
39. **Bhatia V, Batra Y, Acharya SK:** Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure: a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89–96.
40. **Muñoz S, Stravitz R, Gabriel A:** Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.
41. **O’Grady J, Alexander G, Hayllar K et al.:** Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–445.

42. **Pauwels A, Mostefa Kara N, Florent C et al.:** Emergency liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1993;17:124–127.
43. **Bernal W, Cross TJS, Auzinger G et al.:** Outcome after wait–listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.
44. **Stravitz RT, Kramer DJ:** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542–553.

---

## Insuficiencia hepática crónica

---

*Carlos Jesús Cisneros Ocampo*

### DEFINICIÓN

La insuficiencia hepática crónica (IHC) se define como un proceso difuso, irreversible, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática normal en una estructura nodular anormal, a consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos. La mayoría de estos padecimientos culminan en cirrosis, término acuñado por René Théophile Hyacinthe Laennec (1781–1826) y derivado de la palabra griega *Kirros*, que significa amarillo–pardo.<sup>1</sup> A partir de entonces la enfermedad llevó el nombre de cirrosis de Laennec, aunque en la actualidad diversas fuentes hacen referencia a la insuficiencia hepática crónica como sinónimo de cirrosis.

Siendo estrictos, al hablar de cirrosis se hace referencia a una entidad fundamentalmente histopatológica definida por necrosis hepatocelular, nódulos de regeneración y fibrosis difusa, que conllevan a un patrón lobulillar y vascular intrahepático alterado, siendo necesaria la aparición simultánea de necrosis y regeneración nodular para su diagnóstico, ya que otras entidades pueden generar dichos cambios histológicos de forma aislada. La presencia de estos cambios por más de seis meses distingue la insuficiencia hepática crónica de la falla hepática aguda.

### EPIDEMIOLOGÍA

La IHC es en la actualidad un problema de salud mundial. Reportes del Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) la ubican como una

de las 12 principales causas de morbimortalidad en EUA.<sup>2,5</sup> Desafortunadamente no existen cifras exactas en México. Desde el punto de vista epidemiológico hay diferencias entre sexos, grupos étnicos y regiones geográficas, siendo la mayoría de ellas causas prevenibles hasta en 80%. Entre ellas están el alcoholismo y la infección por virus de hepatitis B y C, a los cuales se suman la obesidad y la esteatosis hepática concomitante.<sup>2</sup>

En México en el año 2003 se registraron 26 810 defunciones por cirrosis hepática, 6 332 en mujeres y 20 478 en hombres.<sup>3</sup> En hombres corresponde a la tercera causa de mortalidad general, precedida por diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. En mujeres representó la octava causa de mortalidad. Por otra parte, se registraron 2 523 casos de hepatocarcinoma asociados a cirrosis hepática, sólo precedida por cáncer de cuello uterino y de mama. Hoy en día se considera que existen unos 200 000 pacientes cirróticos en México.<sup>3</sup> En el último reporte realizado por el INEGI (cuadro 12–1) se destacan las cifras de mortalidad en población de edades entre 30 y 60 años, en donde las hepatopatías están en los primeros tres lugares de mortalidad.<sup>4</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

De forma normal, en el hígado existe un depósito de colágena I y III a nivel periportal y alrededor de venas centrales, mientras que alrededor de los espacios de Disse se encuentra la colágena tipo IV. En el caso de la cirrosis hepática, la colágena I y III se deposita rodeando los lobulillos hepáticos, formando septos irregulares que progresivamente llegan a formar nódulos de regeneración,<sup>6,7</sup> siendo esta alteración en la arquitectura hepática la causa de afección de la circulación arterial y venosa intrahepática. A mayor depósito de colágena IV en el espacio de Disse, asociado a la pérdida de fenestraciones del endotelio sinusoidal, el intercambio se limita entre los hepatocitos y el plasma, culminando en lo que se denomina insuficiencia hepática. La colágena depositada en la cirrosis es produ-

**Cuadro 12–1. INEGI. Reporte 2010<sup>4</sup>**

<b>Distribución porcentual de las defunciones por grupos de edad y sexo según las principales causas de muerte en 2007</b>	
Hombres (30 a 59 años) 100.0 (%)	Mujeres (30 a 59 años) 100.0%
<u>Enfermedades del hígado 15.2</u>	Tumores (neoplasias) malignos 25.9
Diabetes mellitus 12.5	Diabetes mellitus 18.1
Tumores (neoplasias) malignos 9.1	<u>Enfermedades del hígado 6.0</u>
Las demás causas 63.2	Las demás causas 49.9

cida por las células hepáticas “estelares” o células de Ito, localizadas rodeando los espacios de Disse y cuya función normal es almacenar vitamina A y otros lípidos (por ello también se las denomina “almacenadoras de grasa”). En la cirrosis estas células se convierten de almacenadoras en células tipo miofibroblastos, con capacidad de producir colágena y citocinas proinflamatorias, lo que modifica el microambiente hepatocelular. Es el motivo de que estas células sean el blanco principal de las acciones terapéuticas contra el proceso de fibrosis.<sup>7,8</sup>

Inicialmente se presentan cambios en la expresión génica y fenotípica de las células estelares, lo que las hace más sensibles a citocinas y estímulos locales. A esta fase de iniciación la sigue una fase de perpetuación en la que se activa la sensibilidad al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor transformante de crecimiento (TGF- $\beta$ 1), tanto en forma autocrina como paracrina. Es en esta fase en la que se inicia una remodelación acelerada de la matriz extracelular, donde hay degradación de algunas formas de colágena y depósito de otras, dándose así un ciclo de alteración de arquitectura y función y proliferación de células estelares.<sup>8,9</sup>

La liberación de proteasas, particularmente las metaloproteinasas-2 que degradan algunas formas de colágena, además de secretar gran cantidad de inhibidores tisulares de esas proteasas (antagonizan la acción de las metaloproteinasas y favorecen depósito de tejido cicatrizal), conducen al recambio de tipos moleculares de colágena.<sup>10</sup> La gran producción de citocinas por parte de las células estelares, los hepatocitos, las células de Kupffer y las células endoteliales exagera el daño hepático y el depósito de colágeno.

La perpetuación del daño hepático permite el depósito de bandas de tejido conectivo intersticial, limitando progresivamente la función hepática.

## ETIOLOGÍA

Las principales causas de cirrosis hepática se relacionan con etilismo y con la infección por virus de hepatitis B y C. Otras causas conocidas que se presentan, aunque en menor medida, son la autoinmunitaria, la cirrosis biliar primaria y las hepatopatías metabólicas (cuadro 12-2). En México, las más frecuentes son la ingesta excesiva y crónica de alcohol (el consumo de 40 a 60 g de alcohol, equivalente a 12 onzas de cerveza o a 1 L de vino, por 20 años se asocia al desarrollo de IHC) y las infecciones por virus de hepatitis B y C (pacientes con factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual, uso de drogas intravenosas, hemotransfusiones previas a 1992, personal de salud). En general, la patología causal debe actuar durante lapsos prolongados, que van desde semanas hasta años. Es posible que la histología no dé pistas sobre el posible agente causal.

**Cuadro 12–2. Etiología de la insuficiencia hepática crónica<sup>11,12</sup>**

Etiología	%
<b>Causas comunes</b>	
Alcoholismo	60 a 70
Obstrucción biliar	5 a 10
Hepatitis B/C crónicas	10
Hemocromatosis	5 a 10
Esteatosis hepática no alcohólica/obesidad/atresia biliar/hepatitis neonatal	
Quistes biliares congénitos	
Fibrosis quística	
Cirrosis biliar primaria o secundaria	
<b>Causas poco frecuentes</b>	
Hepatitis autoinmunitaria crónica tipos 1, 2 y 3	
Fármacos/toxinas	
Alfametilidopa	
Amiodarona	
Isoniazida	
Metotrexato	
Vitamina A	
Enfermedades metabólico–genéticas	
Deficiencia de $\alpha$ 1 antitripsina	
Trastornos de aminoácidos (tirosinemia)	
Trastornos de ácidos biliares	
Trastornos en carbohidratos (intolerancia a la fructosa, galactosemia)	
Trastornos en lípidos (disbetalipoproteinemias)	
Porfirias	
Defectos en ciclo de la urea	
Enfermedad de Wilson	
Idiopáticas/misceláneas	
Enfermedades granulomatosas	
Sarcoidosis	
Fibrosis portal idiopática	
Enfermedad hepática poliquistica	
Infecciones	
Brucelosis	
Sífilis congénita/terciaria	
Equinococosis	
Esquistosomiasis	
Anormalidades vasculares	
Pericarditis	
Congestión hepática	
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler–Weber–Rendu)	
Enfermedad venooclusiva	

Las principales complicaciones de esta entidad se asocian con la hipertensión portal hemorrágica, la encefalopatía y la ascitis refractaria, las infecciones que evolucionan a sepsis grave y la malnutrición asociada directamente a la sobrevida del paciente.

Otros factores de riesgo además de los ya mencionados son obesidad, dislipidemia e hiperglucemia, las cuales se asocian a desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica y subsecuentemente cirrosis, sin olvidar las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades metabólicas genéticas, la obstrucción biliar, las alteraciones vasculares, la hepatotoxicidad por medicamentos/drogas y cualquier entidad que desarrolle cirrosis hepática.

## CLASIFICACIÓN

La escala Child–Turcotte–Pugh (CTP) clasifica la fibrosis hepática congénita (FHC) en tres categorías basándose en la gravedad. Inicialmente se utilizó para estratificar, de acuerdo con su riesgo, a pacientes a quienes se les realizaba cirugía para descompresión portal, siendo útil para indicar la gravedad y pronóstico en estos pacientes.

Un valor de 5 a 6 indica enfermedad compensada; de 7 a 9 existe compromiso funcional significativo; de 10 a 15 corresponde a enfermedad avanzada descompensada.

Otro sistema de clasificación en enfermedad terminal es el MELD, el cual se basa en valores de creatinina sérica, bilirrubina total y tiempo de protrombina (expresado en INR). Éste se utilizó por primera vez como un indicador de mortalidad en pacientes a los que se les realizaron derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares (TIPS, por sus siglas en inglés). Posteriormente se encontró que funcionaba para indicar el pronóstico y mortalidad en pacientes con FHC.<sup>13,16,17</sup>

## CUADRO CLÍNICO

En etapas iniciales puede no haber sintomatología (40% de los casos), aunque por lo general el paciente presenta datos inespecíficos, como anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga e incluso osteoporosis. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos hasta que ocurre un episodio de descompensación, caracterizado por ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática o sangrado variceal secundario a hipertensión portal.<sup>14</sup>

La exploración física tampoco presenta datos específicos. Los datos clínicos descritos en estadios avanzados son ictericia, ascitis, asterixis, osteoartropatía hipertrófica, hedor hepático, ginecomastia, hepatomegalia, eritema palmar, telangiectasias, esplenomegalia, atrofia testicular y distribución ginecoide del vello (cuadro 12–3).

**Cuadro 12–3. Datos clínicos de insuficiencia hepática crónica**

Afecciones en:	Dato clínico
Cabeza y cuello	Ictericia Anillo de Káiser–Fleischer (enfermedad de Wilson) Hedor hepático Hipertrofia parotídea
Tórax	Ginecomastia Telangiectasias aracniformes Red venosa colateral (p. ej., cabeza de medusa) Hepatomegalia (p. ej., hemocromatosis) Ascitis Esplenomegalia
Extremidades	Eritema palmar Contractura de Dupuytren Asterixis
Genitales	Atrofia testicular Síndrome de Silvestrini–Corda (excesiva actividad estrogénica)
Defectos en síntesis	Alteraciones en síntesis de procoagulantes, albúmina, proteínas y otras sustancias
Renal	Retención hídrica Síndrome hepatorenal Necrosis tubular aguda Acidosis tubular renal
Endocrino	Impotencia Anovulación Síndrome del eutiroides enfermo Osteodistrofia hepática
Cardiopulmonar	Hipotensión Hipertensión portopulmonar Síndrome hepatopulmonar
Oncológico	Carcinoma hepatocelular Colangiocarcinoma
Hipertensión portal	Encefalopatía portosistémica Hemorragia variceal Ascitis Peritonitis bacteriana espontánea Esplenomegalia

La hipertensión portal se inicia con presiones portales iguales o mayores de 12 mmHg. La medición se realiza mediante el gradiente de presión en la vena hepática, a través de una cateterización de ésta.

Se clasifica en presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal, dependiendo de su etiología.

Clínicamente se puede observar el desarrollo de circulación portosistémica colateral (varices esofágicas y gástricas, hemorroides, circulación colateral visible en pared abdominal, etc.).

## DIAGNÓSTICO

### Protocolo de estudio

Para ello es necesaria —además de una adecuada identificación de factores de riesgo— una historia clínica detallada, apoyada en pruebas de laboratorio complementario, como biometría hemática, pruebas de coagulación, química sanguínea, ultrasonido Doppler de hígado y vías biliares, y pruebas de función hepática (PFH). Está indicada la realización de biopsia en los pacientes con IHC en los que no se encuentre determinada la etiología (cuadro 12–4).

**Cuadro 12–4. Patrón enzimático y pruebas diagnósticas de hepatopatías**

Enfermedad	Enzimas hepáticas alteradas	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Hepatitis autoinmunitaria	AST, ALT	ANA, Ac. anti-Sm	Prednisona, azatioprina, trasplante
Cirrosis biliar primaria	FA	Ac. antimitocondriales	Ácido ursodesoxicólico, trasplante
Colangitis esclerosante primaria	FA	CPRE, pANCA	Ácido ursodesoxicólico, trasplante
Hepatopatía alcohólica	AST/ALT > 2:1	Historia clínica/ mejoría al suspender etilismo	Pentoxifilina, corticosteroides, trasplante
Hemocromatosis	AST, ALT	Saturación de hierro, ferritina, análisis genético	Trasplante
Enfermedad de Wilson	AST, ALT	FA baja, ceruloplasmina baja, cobre en orina de 24 h elevado, cobre hepático elevado	Quelantes, trasplante
Hepatitis viral	AST, ALT (usualmente >1 000 UI/mL en cuadro agudo)	Anti-VHA-IgM	Medidas generales
		HBsAg, anti-HB-IgM, DNA VHB, HBeAg	Interferón-PEG- $\alpha$ , análogos de nucleósidos, trasplante
		Anti-VHC, RNA VHC	Interferón-ribavirina, trasplante

AST: aspartato aminotransferasa; Ac.: anticuerpos; ALT: alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; CPRE: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada; pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; AntiVHA: anticuerpos antiviral de hepatitis A; DNA: ácido desoxirribonucleico; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; RNA: ácido ribonucleico; PEG: pegilado; HBsAg: antígeno de superficie de virus de hepatitis B; HBeAg: antígeno e (proliferación) de virus de hepatitis B; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-Sm: anticuerpos anti-Smith.

Previo a la toma de biopsia es necesario contar con biometría hemática, plaquetas totales, tiempos de coagulación, uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (suspender al menos siete días antes de realizar el estudio).

Dado que de los pacientes con IHC la mitad desarrollarán varices esofágicas, se indica realizar el estudio endoscópico; en aquellos en quienes no se encuentren alteraciones se recomienda realizar el estudio de control cada dos años.

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE**

Los estudios iniciales deben incluir biometría hemática completa (para evidenciar leucocitosis, anemia y pancitopenia) y tiempos de protrombina. La anemia puede asociarse a hiperesplenismo por hipertensión portal; química sanguínea que presente hipoalbuminemia. El análisis de las enzimas hepáticas es uno de los principales pasos para diferenciar el proceso de patrón colestásico del proceso inflamatorio. Así, los niveles de AST y ALT son marcadores de inflamación del hepatocito y necrosis hepatocelular, pero no son marcadores fiables de función hepática. Dichas enzimas pueden estar elevadas en caso de hepatitis crónicas, usualmente con una relación AST/ALT menor de 1; en el caso de pacientes con hepatitis alcohólica, con una relación mayor de 2. Los valores de AST y ALT mayores de 1 000 UI/mL son indicativos de hepatitis aguda de origen viral, tóxica o isquémica. La hepatitis alcohólica casi nunca eleva las enzimas a cifras mayores de 400 UI/mL. La fosfatasa alcalina está elevada en procesos que impiden el flujo biliar, como enfermedades colestásicas, infiltrativas, obstrucciones del tracto biliar, incluso en lesiones por fármacos. Otros indicadores de trastorno colestásico son la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la 5'-nucleotidasa. Estas pruebas permiten confirmar que la elevación en la fosfatasa alcalina es de origen hepático y no de otra fuente (p. ej., hueso). El patrón de enzimas hepáticas puede indicar la probable etiología (cuadro 12-3).

El tiempo de protrombina es prolongado cuando los factores de coagulación dependientes de vitamina K son insuficientes (I, II, V, VII y X). La mala absorción de la vitamina K en patología colestásica es frecuente. La albúmina puede estar disminuida por falla en la síntesis hepática. Es necesario realizar un panel viral para hepatitis (ocasionalmente reacción en cadena de la polimerasa, PCR por sus siglas en inglés, para virus de hepatitis B y C) genéticas, autoinmunitarios, hierro sérico, capacidad de unión total a hierro, ferritina, saturación de hierro, pruebas para hemocromatosis; niveles de  $\alpha$ 1 antitripsina, ceruloplasmina y niveles de cobre urinario para enfermedad de Wilson. Estudios más específicos son las inmunoglobulinas, así como anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y posiblemente anticuerpos microsomales para hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos antimitocondriales para diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Como estudio de imagen inicial se utiliza el ultrasonido, por ser un método barato y no invasivo. Además de poder detectar esplenomegalia, ascitis y dilatación de conductos biliares, valora la circulación hepática y puede servir como prueba de tamizaje para hepatocarcinoma y cirrosis. Sólo en casos especiales o dudas diagnósticas se recomiendan la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

La biopsia hepática es el estándar de oro para diagnosticar cirrosis hepática (con una sensibilidad de 80 a 100%).<sup>15</sup>

## COMPLICACIONES DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA

Hablar de las complicaciones es abarcar una gran cantidad de tópicos; entre ellos los más relevantes son ascitis, hipertensión portal, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y carcinoma hepatocelular. De ellos se hará una pequeña revisión destacando clasificaciones y criterios diagnósticos.

### Ascitis

Existen diversos signos clínicos que orientarán a la presentación de este dato. Entre los más sensibles están el de la matidez cambiante, el signo de la ola ascítica, el aumento de perímetro abdominal y el timpanismo de convexidad superior, destacando que éstos se encontrarán en la ascitis libre, no en la ascitis tabicada.

La ascitis se define como el líquido libre en cavidad peritoneal proveniente de la linfa de capilares y sinusoides hepáticos; es secundaria a incremento de la presión hidrostática, hipoalbuminemia (disminución de presión oncótica), vasodilatación periférica, además de liberación de óxido nítrico esplácnico y de vasculatura sistémica, con el consecuente aumento en renina, angiotensina y retención de sodio. Suele clasificarse en:

- a. Leve:** cuando se puede detectar por ultrasonografía.
- b. Moderada:** la que se detecta por maniobras clínicas (cerca de 2 L).
- c. Grave:** hay presencia de grandes volúmenes de ascitis con importante aumento del perímetro abdominal.

La denominada ascitis refractaria consiste en la disminución mínima de ascitis a pesar de la adecuada restricción de sodio y la dosis máxima de diuréticos, o bien en recurrencia después de una paracentesis evacuadora.

El diagnóstico se establece mediante estudio clínico y requiere análisis citoquímico (proteínas totales y albúmina) y citológico de ascitis. Se debe calcular

**Cuadro 12–5. Gradiente albúmina de ascitis/albumina sérica**

Hipertensión portal Diferencia alta ( $\geq 1.1$ g/dL)	Sin hipertensión portal Diferencia baja ( $< 1.1$ )
Cirrosis hepática	Síndrome nefrótico
Síndrome de Budd–Chiari	Pancreatitis
Oclusión de la vena porta	Serositis
Insuficiencia cardíaca	Neoplasia tuberculosa quilosa
Pericarditis constrictiva	
Mixedema	

el gradiente albúmina sérica–albúmina en ascitis; si da un resultado mayor de 1.1 g/dL se asocia a hipertensión portal, mientras que si es menor de 1.1 g/dL se asocia a otras patologías (cuadro 12–5). El nivel de proteínas totales mayor de 4 g y niveles de albúmina ascítica mayores de 2.5 g/dL sugieren una causa cardíaca. Además, es necesaria la identificación de datos de peritonitis bacteriana espontánea, la cual puede estar presente hasta en una tercera parte de los pacientes con ascitis aun estando asintomáticos (cuadro 12–6).

### Encefalopatía hepática

Está presente en alrededor de 28% de los sujetos con IHC o cirrosis. El amonio es la sustancia más involucrada en su fisiopatología; es producto del metabolismo nitrogenado y proviene principalmente del tubo digestivo bajo. En el intestino delgado se produce en forma directa a partir de la glutamina; en el colon se forma por acción de la flora bacteriana sobre las proteínas de la dieta.

Otras estructuras que participan en su formación son el riñón, el músculo y el hígado. Se ha observado que hasta la mitad de los pacientes con cirrosis sin encefalopatía muestran niveles elevados de amonio y, en contraste, algunos individuos con encefalopatía tienen niveles normales. Los niveles de amonio no siempre están relacionados con la gravedad de la encefalopatía hepática EH.

El incremento de amonio en pacientes con IHC es consecuencia de diversas alteraciones: progresión de la disfunción hepática, cortocircuitos portosistémicos,

**Cuadro 12–6. Definiciones asociadas a la ascitis**

Término	Definición
Peritonitis bacteriana espontánea	$> 250$ polimorfonucleares/mL o $> 500$ leucocitos/mL + cultivo positivo
Bacterioascitis	$< 250$ polimorfonucleares/mL + cultivo positivo
Ascitis neutrocítica	$> 250$ polimorfonucleares y cultivos negativos

hemorragia digestiva, transgresión dietética, etc. Algunas sustancias favorecen su permeabilidad a nivel de membrana hematoencefálica, entre ellas alcalosis, hipovolemia, hipoxia y endotoxinas circulantes. El amonio interviene en el funcionamiento cerebral, contribuyendo a alteraciones en la neurotransmisión (GABA, glutamato, serotonina), procesos enzimáticos (p. ej.: manganeso), misma que genera radicales libres y en consecuencia se asocia a estrés oxidativo, finalizando en disfunción cerebral asociada a edema y daño astrocítico.

### Clasificación

En la última década se había hecho énfasis en la clasificación de encefalopatía con base en los criterios de *West Haven*, actualmente modificados (cuadro 12-7). No obstante, en el consenso de Viena de 2002 se propuso la clasificación en tres grados (cuadro 12-8). Aun así, la primera sigue siendo la más manejada por su utilidad práctica en el medio mexicano, incluso es la referencia en la actual guía de manejo de insuficiencia hepática propuesta por la Secretaría de Salud.

Existen diversos factores que pueden precipitar un cuadro de encefalopatía hepática: uso de medicamentos como benzodiazepinas, opioides, los mismos diuréticos, alcohol, incremento de productos nitrogenados por hemorragia digestiva, transgresión dietética, constipación, uremia, alteraciones metabólicas —como desequilibrio hidroelectrolítico—, anemia o bien proceso infeccioso agregado.

Otra escala muy utilizada en los servicios de urgencias es la de Glasgow, sobre todo para valoración en estadios avanzados.

En etapas iniciales los datos clínicos pueden ser imperceptibles y sólo detectarse mediante aplicación de pruebas psicométricas especiales. Incluso se ha optado por la acuñación del término encefalopatía hepática mínima (EHM), el cual es un trastorno neurocognoscitivo y subclínico, con patrón subcortical, que incluye alteraciones de la atención, aprendizaje, función ejecutora y velocidad de procesamiento que sólo puede identificarse con pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas. El estado de conciencia es normal y dado que las alteraciones leves no se clasifican como demencia, se considera que la fisiopatología es la misma que ocurre en la encefalopatía hepática crónica, y los pacientes pueden presentar edema cerebral de bajo grado, potenciales evocados anormales y un patrón electroencefalográfico característico.<sup>2,3</sup> La importancia de establecer el diagnóstico es que estos pacientes tienen mayor riesgo de progresión a encefalopatía hepática clínica, menor calidad de vida y mayor riesgo de accidentes laborales y automovilísticos. A veces es difícil distinguir entre el grado 0 de *West Haven* y la EHM.

### Diagnóstico

Historia clínica, exploración física, estudios generales de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, así como estu-

**Cuadro 12–7. Criterios de *West Haven* modificados para encefalopatía hepática**

Etapa	Estado mental	Signos neurológicos	Cambios en el EEG	Mortalidad
0	Sin anomalías clínicas (EHM)			
1	Cambios en la personalidad o el comportamiento: euforia y depresión ocasional; confusión leve fluctuante; actividad mental y afecto bajos; descuido personal; lentitud mental, habla arrastrada; trastornos en el ritmo del sueño (inversión del ciclo)	Temblor leve, escritura deficiente, incoordinación, sin asterixis	Ausentes de forma habitual	70%
2	Intensificación de la etapa I; letargo, somnolencia; conducta inapropiada; capaz de conservar el control de esfínteres, deficiencia en habilidad analítica y atención, cambios de personalidad, desorientación intermitente. Suma y resta alteradas, hipersomnia, inversión del patrón del sueño	Asterixis franca, ataxia, disartria, bradilalia	Anormal	60%
3	Somnolencia, estupor, duerme la mayor parte del tiempo pero se puede despertar; su habla es incoherente; su confusión es notable	Hiperreflexia, rigidez muscular, fasciculaciones, reflejo de Babinski, estupor, respuesta a estímulo verbal y doloroso, sin asterixis	Siempre anormal	40%
4	Coma	Ausencia de respuesta oculovestibular, pérdida de respuesta a estímulos dolorosos; postura de desce-rebración	Siempre anormal	20%

EEG: electroencefalograma; EHM: encefalopatía hepática mínima.

dios más especializados, como análisis de ascitis, cultivos, perfil vírico y autoanticuerpos, para determinar el estado general del paciente, el origen de la hepatopatía y la presencia de alteraciones desencadenantes. Siempre deben excluirse causas metabólicas y neurológicas del estado mental. Los niveles de amonio pueden sugerir el diagnóstico. El ultrasonido de hígado y vías biliares es útil para obtener datos indirectos de hipertensión portal. La tomografía computarizada de cráneo se usa para descartar causas estructurales en el sistema nervioso central (enfermedad vascular cerebral y neoplasias).

**Cuadro 12–8. Clasificación del consenso de Viena.  
Clasificación de la encefalopatía hepática**

Tipo de EH	Nomenclatura
Tipo A	Encefalopatía relacionada con insuficiencia hepática aguda
Tipo B	Encefalopatía relacionada con cortocircuitos portosistémicos sin daño hepatocelular
Tipo C	Encefalopatía relacionada con cirrosis e hipertensión portal
	Episódica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precipitada</li> <li>• Espontánea</li> <li>• Recurrente</li> </ul>
	Persistente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Moderada/grave</li> <li>• Dependiente del tratamiento</li> </ul>
	Mínima

EH: encefalopatía hepática.

## Síndrome hepatorenal

Se observa en 10% de los pacientes hospitalizados con falla hepática. Aún no se comprende completamente su patogénesis, pero se puede explicar por vasodilatación asociada a disminución del volumen efectivo circulatorio. Los riñones intentan compensar esta circunstancia incrementando la síntesis de renina para generar constricción de las arterias eferentes, aumentando reabsorción de sodio y disminuyendo el gasto urinario. Clínicamente habrá hipotensión, hiperazoemia, hiponatremia y oliguria progresiva. Hasta la fecha se han descrito cinco tipos: tipo I (síndrome cardiorenal agudo), insuficiencia cardíaca aguda que condiciona disfunción renal; tipo II (síndrome cardiorenal crónico), insuficiencia cardíaca crónica que condiciona de forma progresiva enfermedad renal crónica; tipo III (síndrome renocardiaco agudo), asociado a fracaso renal agudo; tipo IV (síndrome renocardiaco crónico), insuficiencia renal crónica que genera disfunción ventricular, hipertrofia ventricular izquierda y aumento en riesgo cardiovascular, y tipo V (síndrome cardiorenal secundario), condición sistémica que afecta la función renal (p. ej.: sepsis y DM2).

## TRATAMIENTO

Actualmente no se cuenta con ningún método terapéutico eficaz para limitar y mucho menos para revertir la cirrosis, pero las investigaciones en el área de la

patología celular y la biología molecular se perfilan con resultados alentadores para encontrar tratamientos efectivos.

Los blancos terapéuticos en investigación, enfocados en prevenir o revertir la cirrosis, han sido la principal meta en diversos estudios. Entre las medidas adoptadas unas son consideradas como preventivas y orientadas a inhibir la función fibrogénica de las células estelares para evitar la fibrosis; otras se encaminan a promover la reabsorción de la colágena ya depositada en hígados cirróticos. Entre las medidas antifibrogénicas están los agentes antiinflamatorios, que eliminan los estímulos que activan las células estelares.<sup>19</sup>

Se sabe que los esteroides pueden funcionar en determinadas hepatopatías, generalmente agudas, aunque carecen de actividad antifibrótica directa; el tranilast y el captopril han mostrado una actividad antifibrótica indirecta, reduciendo la acumulación de células cebadas y de eosinófilos. Se han usado diversas estrategias para inhibir la transformación fenotípica de las células estelares en miofibroblastos: antioxidantes, particularmente el alfa-tocoferol (vitamina E), que suprime la fibrogénesis en la cirrosis de forma experimental. Citocinas como el interferón  $\gamma$  y el factor de crecimiento hepático inhiben la activación de las células estelares en modelos animales; actualmente ha comenzado a usarse este interferón con buenos resultados en casos de fibrosis avanzada del hígado en pacientes con hepatitis C persistente. Moléculas que inhiben las citocinas estimulantes de proliferación de las células estelares, como el PDGF y el TGF- $\alpha$ , limitan la inhibición de la respuesta proliferativa, fibrogénica y contráctil de las células estelares.<sup>19-21</sup> También de forma experimental se ha intentado inhibir la síntesis de colágena por medio de la inhibición del TGF- $\beta$ 1 (citocina con mayor actividad fibrogénica); el uso de antimetabolitos, como gliotoxina, la inserción de genes codificadores de citocinas y proteasas degradadoras de colágena, y la estimulación de metaloproteinasas o tiolproteinasas han sido otras vías de investigación prometedoras desde el punto de vista experimental; sin embargo, aún no se cuenta con estudios que recomienden su uso en la práctica clínica.<sup>19,22,23</sup>

Desde el punto de vista práctico puede enfocarse en el tratamiento en medidas generales, el tratamiento profiláctico y el tratamiento de complicaciones, ya que hasta el momento no hay evidencia de tratamiento eficiente para inhibir el proceso fibrótico.

El tratamiento de cada una de las complicaciones asociadas a la insuficiencia hepática crónica se especifica en los cuadros 12-9 a 12-12, y el apartado de medicamentos más utilizados se muestra en el cuadro 12-13.

## **Paciente con hepatopatía y requerimiento quirúrgico**

La valoración preoperatoria y el manejo adecuados en el paciente con hepatopatía permitirán reducir los riesgos y mejorar el pronóstico de los pacientes.

**Cuadro 12–9. Tratamiento de la insuficiencia hepática crónica**

Tratamiento	
Medidas generales	<p>Abstinencia de alcohol/evitar agente hepatotóxico</p> <p>Inmunizaciones: pacientes con cirrosis deberían recibir vacunas contra VHA, VHB y contra neumococo, así como vacuna anual contra influenza</p> <p>Restricción hídrica 800 a 1 000 mL en pacientes con hiponatremia &lt; 145 mEq/L</p>
Nutrición	<p>Calorías: 25 a 35 kcal/kg de peso/día en cirrosis compensada 35 a 40 kcal/kg/día en pacientes con desnutrición</p> <p>Proteínas: 1 a 1.2 g/kg/día en cirrosis compensada; 1.5 g/kg/día en paciente desnutrido; de 60 a 80 g/día en pacientes con encefalopatía hepática</p> <p>Restricción de sal en pacientes con retención hídrica: &lt; 2 g de Na o &lt; 5 g de NaCl</p> <p>Adecuada suplementación vitamínica: tiamina/folatos</p>

VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B.

Entre las cirugías más frecuentes realizadas en pacientes cirróticos están las asociadas a colestiasis, hernia umbilical y úlcera péptica complicada (cuadro 12–14).

Se destaca que los pacientes asintomáticos con alteración de las pruebas de función hepática tendrán en términos generales una buena evolución posquirúrgica, no así los pacientes con descompensación del cuadro cirrótico (hematócrito > 30, bilirrubina total > 11 mg/dL, creatinina > 1.4 mg/dL, asociación con procesos malignos, hipoalbuminemia < 3 g/dL, edad mayor de 65 años y AST > 90).

Algunos estudios han mostrado la eficacia de la cirugía laparoscópica en pacientes con hepatopatía en estadios A y B de la clasificación de Child–Pugh (cuadro 12–15; no obstante, este procedimiento se asocia a mal pronóstico en el estadio C. Cerca de 10% de los pacientes cirróticos serán operados en sus últimos dos años de vida. Los pacientes con hepatopatía crónica sometidos a cirugía tienen riesgo elevado por las complicaciones relacionadas en comparación con los pacientes sanos, pues presentan un riesgo mayor de infecciones y hemorragia. La mortalidad varía dependiendo del procedimiento (aproximadamente de 8.3 a 25%).

Además del papel de la síntesis de proteínas, el metabolismo de carbohidratos y la excreción de bilirrubina, los pacientes presentan alteración en el procesamiento farmacológico de anestésicos, sedantes, relajantes musculares, sumándose así mayor susceptibilidad a las alteraciones hemodinámicas perioperatorias.

El riesgo quirúrgico dependerá del grado de alteración hepática, tipo de cirugía y condiciones del paciente, recordando que cualquier órgano puede comprometerse; las comorbilidades también son relevantes en el pronóstico (coagulopatía, nefropatía, desequilibrio hidroelectrolítico, estado nutricional, enfermedades cardiovasculares, enfermedad crónica colestásica o hepatocelular). La estadifi-

**Cuadro 12–10. Tratamiento de las complicaciones en la insuficiencia hepática crónica**

Complicaciones	Tratamiento
Ascitis y edema	<p>Medidas generales</p> <p>Uso de diuréticos (previa valoración de electrolitos):            Espironolactona: 100 mg/día, aumentar 50 a 100 mg/3 a 5 días. Dosis máxima de 400 mg/día            Furosemda: 40 mg/día con aumento de 20 a 40 mg/3 días. Dosis máxima de 160 mg/día            Mantener relación 100/40 para mantener niveles de potasio            Verificar la disminución de 1 kg/día de peso cuando haya edema            Disminuir 500 g/día si no hay edema. La pérdida excesiva puede generar insuficiencia renal aguda            Paracentesis: cuando haya ascitis a tensión o que sea refractaria a diurético. Usar albúmina            ** 8 a 10 g/L de ascitis cuando las evacuaciones sean mayores de 5 L (previene desarrollo de falla renal posparacentesis)            TIPS**: en pacientes con fracción de eyección &lt; 60%            ** No modifican la supervivencia</p>
Encefalopatía hepática	<p>Lactulosa: disminuye la absorción y producción de amonio a nivel intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis: 15 a 40 mL VO 2 a 4 veces al día (30 a 100 g/día). Para producir 2 a 4 evacuaciones semilíquidas/día puede usarse por sonda nasogástrica o bien por enemas (300 mL en 700 mL de agua)</li> </ul> <p>Lactosa: en enemas a 20% mezclando 200 g (polvo) en 1 L de solución salina 0.9%</p> <p>Antibióticos: disminuye la flora bacteriana intestinal. Más eficaces que la lactulosa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neomicina: 4 a 6 g/día (50 a 100 mg/kg) en 3 o 4 tomas</li> <li>• Metronidazol: 250 a 500 mg/día 3 veces al día VO/SNG</li> <li>• Rifamicina: 400 mg 3 veces al día</li> </ul> <p>L–ornitina, L–aspartato (LOLA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 a 9 g/día vía oral (1 a 3 sobres de granulado al día) después de las comidas</li> <li>• 20 a 40 g en infusión continua (5 g/h), 1 ampula/h, dilución de 6 ampulas en 500 mL (solución salina/solución glucosada). Dosis máxima de 20 ampulas</li> </ul> <p>Flumazenil: utilidad discutible, no recomendado de forma rutinaria</p>
Peritonitis bacteriana espontánea	<p>Profilaxis**</p> <p>Norfloxacina: 400 mg VO/24 h            Trimetoprim/sulfametoxazol: 160/800 mg/24 h VO</p> <p>Tratamiento</p> <p>Cefotaxima 2 g/8 h IV durante 5 a 10 días            Ofloxacina: 400 mg/12 h VO durante 5 a 10 días            Albúmina: 1.5 g/kg en las primeras 5 h y 1 g/kg a las 72 h disminuye incidencia de falla renal aguda</p>

\*\* Se recomienda profilaxis en pacientes con sangrado variceal (por aumento en el riesgo de PBE) durante 7 a 10 días con Norfloxacina: 400 mg/12 h VO; Ofloxacina: 400 mg/24 h IV; Trimetoprim/sulfametoxazol: 160/800 mg/12 h VO o IV. TIPS: derivación portosistémica intrahepática yugular; PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

Cuadro 12-11. Tratamiento de otras complicaciones

Complicación	Tratamiento
Anemia	En casos de deficiencia de hierro Tableta: 0.3 g/3 veces al día Ácido fólico: 1 mg/día (en anemia macrocítica secundaria a etilismo)
Coagulopatía	En hipoprotrombinemia Vitamina K: 5 mg/día VO o SC (ineficaz en enfermedad hepática grave) Usar plasma fresco congelado sólo en caso de hemorragia activa o antes de algún procedimiento invasivo
Hipertensión portal y hemorragia de varices esofágicas	Octreótide: bolo inicial de 100 µg y se continúa con infusión a 50 µg/h de 2 a 5 días Escleroterapia o ligadura con bandas Terlipresina: 2 mg/4 a 6 h por 48 h, seguida de 1 mg/6 h por 3 días (eficacia de 90%), única medida que repercute directamente en disminución de la mortalidad β bloqueadores: indicados en pacientes que hayan presentado STDA, de forma primaria en pacientes con varices de moderado a gran tamaño
Síndrome hepatorenal	Octreótide: 200 µg SC 3 veces/día + midodrina (12.5 mg) 3 veces/día; albúmina + vasoconstrictor (norepinefrina, midodrina, terlipresina) TIPS
Síndrome hepatopulmonar	Trasplante hepático: es el único tratamiento definitivo Apoyo con O <sub>2</sub> si PaO <sub>2</sub> > 60 mmHg El síndrome hepatopulmonar tipo I responde a O <sub>2</sub> ; el síndrome hepatopulmonar tipo II no responde a O <sub>2</sub> y está contraindicada la cirugía Trasplante hepático

STDA: sangrado del tubo digestivo alto; TIPS: derivación portosistémica intrahepática yugular.

cación de los pacientes se basa en las escalas de Child y el índice de MELD ya comentados. Las complicaciones ya mencionadas conllevan a mayor estancia hospitalaria y peor pronóstico en el paciente hepatópata.

El paciente con ascitis presenta mayor riesgo de dehiscencia de suturas, eventración y compromiso respiratorio, por lo que es importante el adecuado manejo, así como la realización de paracentesis preoperatoria o intraoperatoria y albúmina con el fin de prevenir el síndrome hepatorenal. Los pacientes con hepatopatía crónica suelen ser hipoxémicos debido a alteraciones como hidrotórax, síndrome hepatopulmonar, enfisema, hipertensión portopulmonar. Clínicamente se encontrará paciente con platipnea, datos de falla cardiaca derecha, hipoxemia < 60 mmHg, recordando que la hipoxemia severa es contraindicación de cirugía. Otras contraindicaciones se especifican en el cuadro 12-14.

### Coagulopatía en el preoperatorio en el paciente con insuficiencia hepática crónica

Los pacientes con alteraciones en factores de la coagulación II, VII, IX y X corregirán la vitamina K en problemas colestásicos, no así en trastornos hepatocelula-

**Cuadro 12–12. Cirugías más frecuentes en paciente con insuficiencia hepática crónica<sup>34</sup>**

Cirugía en pacientes con cirrosis	Mortalidad
Gastrointestinal	21%
Cirugía de tracto biliar	67%
Cirugía de intestino delgado	41%
Cirugía de colon	7.7%
Colecistectomía abierta	0%
Colecistectomía laparoscópica	10%
Úlcera péptica (electiva)	49%
Úlcera péptica (sangrado)	42%
Úlcera péptica (perforación)	4%
Bypass gástrico	
Abdominal	47%
Cirugía por trauma abdominal	57%
Cirugía de urgencia	0%
Esplenectomía	
Óseo/articular	0%
Cirugía de cadera electiva	60%
Cirugía de cadera de urgencia	0%
Cirugía de rodilla	
Cardiaca	17%
Cirugía cardiaca electiva	80%
Cirugía cardiaca de urgencia	
Genitourinaria	67%
Resección transuretral de próstata	76%
Histerectomía	

res. En el caso de un paciente al que se le vaya a realizar neurocirugía se recomienda contar con INR < 1.2, plaquetas > 100 000 y fibrinógeno por encima de 100 mg/dL. Una herramienta útil en la actualidad es la realización del tromboelastograma, que permitirá representar gráficamente las proteínas de la coagulación, fibrinógeno y plaqueta. La deficiencia en la síntesis de factor VII requiere plasma fresco o crioprecipitados hasta corregir el tiempo de protrombina. Se recomienda usar concentrados plaquetarios si la trombocitopenia es menor de 50 000 con datos de sangrado o el paciente está programado para intervención quirúrgica.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

Pacientes con MELD = 10 o Child B son candidatos a ingresar a lista de trasplante. Los criterios actualmente utilizados para considerar pacientes candidatos

**Cuadro 12–13. Medicamentos más utilizados<sup>3</sup>**

Medicamento	Dosis	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
Propranolol	40 mg/12 h	Bradicardia, hipotensión, constipación, fatiga, depresión, insomnio, hipoglucemia, broncoespasmo	Anestésicos, digitálicos, antiarrítmico, anticolinérgico, AINEs, pancuronio, vecuronio	Hipersensibilidad, insuficiencia cardiaca, asma, bradicardia, diabetes, síndrome de Raynaud, hipoglucemia
Espironolactona	100 a 400 mg/día	Hiperpotasemia, mareo, confusión, ginecomastia, impotencia	Antihipertensivos, otros diuréticos, ácido acetilsalicílico	Hipersensibilidad, hiperpotasemia, hiperaldosteronismo
Furosemida	40 mg/ 12 h	Náusea, cefalea, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipotensión, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipocalcemia	Aminoglucósidos, cisplatino, fenitoína, AINEs	Hipersensibilidad, lactancia
Neomicina	1 a 3 g/6 h por 5 a 6 días	Cefalea, letargo, ototoxicidad, náusea, vómito, nefrotoxicidad, exantema, urticaria	Anticoagulantes cefalotina, dimenhidrato	Hipersensibilidad obstrucción intestinal
Metronidazol	500 mg/8 h VO o IV	Náusea, vómito, diarrea, sabor metálico, hipersensibilidad, neuropatía sensorial periférica, vértigo, ataxia	Disulfiram, alcohol, warfarina, litio, ciclosporina, fenitoína, 5-fluorouracilo	Hipersensibilidad
LOLA (L–ornitina, L–aspartato)	3 a 9 g/día vía oral (1 a 3 sobres de granulado al día) después de las comidas	Vómito, náusea	No se han descrito interacciones	Insuficiencia renal aguda e insuficiencia crónica severas

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a trasplante son los reportados por el Hospital Colegio del Rey (cuadro 12–15). Allí se destaca que cuanto más temprano se realiza el trasplante en el curso evolu-

**Cuadro 12–14. Contraindicaciones de cirugía en el paciente con hepatopatía**

Hepatitis viral aguda
Hepatitis aguda alcohólica
Hepatitis fulminante
Hepatitis crónica grave
Cirrosis Child C
Coagulopatía (tiempo de protrombina > 3 seg a pesar de uso de vitamina K, trombocitopenia < 50 000/mm <sup>3</sup> )
Complicaciones extrahepáticas: hipoxemia/cardiomiopatía/falla renal aguda

tivo de una enfermedad hepática progresiva, mejor es la evolución operatoria y posoperatoria inmediata. Así pues, el trasplante está indicado en aquellos con hepatopatías crónicas, progresivas e irreversibles, hepatopatías agudas con alta tasa de mortalidad, estadio evolutivo sin respuesta a otras alternativas terapéuticas, ausencia de contraindicaciones y mala calidad de vida.

Las contraindicaciones se mencionan en el cuadro 12–16.

**PRONÓSTICO**

Existen diversos indicadores pronósticos para el paciente con IHC.

El *Model for End–Stage Liver Disease* (MELD) es un modelo matemático que predice la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en valores de laboratorio, como bilirrubina, INR y creatinina.<sup>24</sup> Es más objetivo y más pre-

**Cuadro 12–15. Clasificación de Child–Pugh**

Parámetro	Calificación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada a grave
Encefalopatía	Ausente	Grados I y II	Grados III y IV
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.8 a 3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (prolongación en segundos)	1 a 3	4 a 6	> 6
Puntaje total	Clase	Esperanza de vida	Mortalidad perioperatoria (cirugía abdominal)
5 a 6	A	15 a 20 años	10%
7 a 9	B		30%
10 a 15	C	1 a 3 años	82%

**Cuadro 12–16. Contraindicaciones de trasplante hepático**

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Enfermedad tumoral extrahepática	Edad mayor de 65 años
Colangiocarcinoma	Trombosis de la vena porta
Infección sistémica no controlada	Enfermedad cardiovascular avanzada
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Enfermedad renal avanzada
Alcoholismo activo	Hepatocarcinoma
Imposibilidad técnica	Ag HBs + DNA viral + HIV + sin SIDA
Mala aceptación del paciente	

ciso que la clasificación de Child–Pugh. Sus valores son de 6 a 40; un menor puntaje indica mejor pronóstico. Actualmente se usa para definir la prioridad en la lista de trasplante hepático (los pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano).<sup>25,26</sup> Deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: el valor mínimo es 1 para cada una de las variables; se usa para pacientes mayores de 12 años de edad; el valor se redondea al entero más cercano si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos dos veces durante la semana anterior); el valor de creatinina por considerar es de 4 mg/dL. A pesar de un puntaje bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implica aumento en la tasa de mortalidad.<sup>27</sup>

Esta escala surge con el fin de predecir la supervivencia a tres meses tras la colocación de TIPS.<sup>24</sup> Al principio valoraba la etiología de la hepatopatía, aunque posteriormente se declinó ese parámetro. Difiere de la escala de Child–Pugh en que ésta sí cumple las características de una buena escala,<sup>28</sup> ya que cuenta con variables objetivas, es aplicable a un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad hepática crónica, distinguiendo la severidad de la enfermedad en un continuo, así como también está constatada y validada en múltiples estudios que incluyeron diversos subgrupos de pacientes con hepatopatía crónica.<sup>2</sup>

Entre los usos admitidos para el empleo de esta escala destacan lógicamente la colocación de TIPS, la localización y asignación de órganos para el trasplante hepático,<sup>28</sup> mejorando la predicción de mortalidad al no etiquetar en tres simples categorías (como lo hace la escala de Child), y otros usos también validados, como la hepatopatía alcohólica, el síndrome hepatorenal,<sup>29</sup> la cirrosis y la sepsis,<sup>30</sup> y el riesgo de morbilidad quirúrgica en enfermedades hepáticas, entre otros; no obstante, hay que destacar el difícil y engorroso manejo, subsanado en parte por la facilidad de acceso vía Internet a calculadoras del mismo ([www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?=&=98](http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?=&=98)),<sup>31</sup> y destacar también que no es válido usar esta escala en pacientes con hepatocarcinoma, síndrome hepatopulmonar ni enfermedades sistémicas.<sup>32,33</sup>

$$\text{MELD Score} = 9.57 \text{ Ln(Creat)} + 3.78 \text{ Ln(Bili)} + 11.2 \text{ Ln(INR)} + 6.43$$

En pacientes con cirrosis hepática la ascitis representa un factor de mal pronóstico, con supervivencias de hasta 50% a dos años; de los pacientes con ascitis refractaria 50% fallecen a los seis meses y 75% al año; por ello es tan importante la referencia a un centro especializado de trasplante.

## REFERENCIAS

1. *Diccionario médico-biológico-histórico-etimológico*. <http://www.dicciomed.es/php/diccionario.php>.
2. **Heidelbaugh J**: Cirrhosis and chronic liver failure. *Am Fam Phys* 2006;74:756–762,781.
3. *Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática*. México, Secretaría de Salud, 2008.
4. [http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeresyhombres/2010/MyH\\_2010.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeresyhombres/2010/MyH_2010.pdf).
5. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Report. *Chronic liver disease/cirrhosis*. En: [www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm).
6. **Friedman SL, Arthur MJP**: Reversing hepatic fibrosis. *Sci Med* 2002;8:94–205.
7. **Bribiesca L**: La cirrosis hepática. ¿Puede ser reversible? *Acta Médica Grupo Ángeles* 2003; 1(1):36.
8. **Friedman SL**: Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247–2250.
9. **Benyon C, Arthur MJP**: Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373–384.
10. **Pinzani M, Marra F**: Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397–417.
11. **Friedman S, Schiano T**: Cirrhosis and its sequelae. En: Goldman L, Ausiello D (eds.): *Cecil textbook of medicine*. 22ª ed. Filadelfia, Saunders, 2004:936–944.
12. **Crawford JM**: Liver and biliary tract. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds.): *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2005:877–938.
13. **Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A et al.**: The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8(9):851–858.
14. **Heidelbaugh J, Bruderly M**: Cirrhosis and chronic liver failure. *Am Fam Physician* 2006; 74:756–762,781.
15. **Abdi W, Millan JC, Mezey E**: Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979;139(6):667–669.
16. **Ortiz M, Córdoba J, Jacas C, Flavia M, Esteban R et al.**: Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. *J Hepatol* 2006;44:104–110.
17. **Das A, Dhitman RK, Saraswat VA, Verma M et al.**: Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531–535.
18. **Romero GM, Boza F, García VMS et al.**: Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
19. **Bribiesca L**: La cirrosis hepática. ¿Puede ser reversible? *Acta Médica Grupo Ángeles* 2003; 1(1):36–38.
20. **Benyon C, Arthur MJP**: Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373–384.
21. **Iredale JP et al.**: Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;102:538–549.

22. **Friedman SL:** Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247–2250.
23. **Rojkind M, Greenwel P:** The liver as a bioecological system. En: Arias M, Jakoby WB, Popper H *et al.* (eds.): *The liver: biology and pathobiology*. 2ª ed. Raven Press, 1988.
24. **Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD *et al.*:** A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:464.
25. **Wiesner R, Edwards E, Freeman R *et al.*:** Model for end-stage liver disease and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91.
26. **Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A *et al.*:** The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851.
27. **Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A *et al.*:** Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802.
28. Institute of Medicine: Analysis of waiting times. En: Committee on Organ Transplantation: *Assessing current policies and the potential impact of the DHHS final rule*. Washington, National Academy Press, 1999.
29. **Alessandria C, Ozdogan O *et al.*:** MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282.
30. **Terra C, Guevara M, Torre A, Gilibert R:** Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944.
31. **Kremers WK, van Ijperen M, Kim WR *et al.*:** MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in PPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764.
32. **Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ:** Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122.
33. **Bamba K, Kamath, PS:** Model for end-stage liver disease. *Up to date* 2006.
34. **Millwala F, Nguyen, Thuluvath P:** Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol* 2007;13(30):4056–4063.



---

## Síndrome metabólico

---

*Sandra Elizondo Argueta*

### INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es una entidad que implica el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes; está conformado por múltiples factores de riesgo con un origen común determinado por alteraciones metabólicas, inflamatorias y protrombóticas, las cuales se manifiestan como obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.<sup>1-3</sup> Los criterios propuestos para la identificación de esta entidad contribuyen en forma importante a su diagnóstico temprano, y estratificación del riesgo cardiovascular (RCV), que una vez detectados permiten establecer metas terapéuticas. Sin embargo, aún quedan muchos puntos por dilucidar para conocer a fondo esta enfermedad, no sólo como entidad de evolución crónica sino también presente en situaciones de estrés, y así mejorar la calidad de vida del paciente.

### DEFINICIÓN

El SM como factor de RCV se puede definir como una constelación de factores de riesgo tradicional y no tradicional que aumentan la probabilidad de que ocurran complicaciones cardiovasculares estrechamente relacionadas con la resistencia a la insulina.<sup>4,5</sup>

El SM fue descrito por vez primera en 1923 por el médico suizo Kylin, quien se refirió a la relación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. En 1988 Reaven

enfaticó la asociación entre dislipidemia, hipertensión y obesidad con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, e hizo notar que los pacientes con estas características presentaban riesgo para el desarrollo de ECV. A partir de entonces empezó a denominarse la misma entidad con varios nombres, siendo aceptado el de síndrome metabólico, clasificado como enfermedad por los Centros de Control de Enfermedades y con código 277.7 de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Actualmente se estudia su relación con otros padecimientos, entre ellos hígado graso no alcohólico, síndrome de ovarios poliquísticos, cáncer y apnea obstructiva del sueño.<sup>6-9</sup>

Para la identificación de esta enfermedad se utilizan diferentes criterios, los cuales han sido modificados con el paso del tiempo. En esta revisión se describen por su importancia los de la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>8</sup> el establecido por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>9</sup> y recientemente la actualización del *National Cholesterol Education Program Adult Panel Treatment* (NCEP-ATP III), en conjunción con los Institutos del Corazón, Pulmón y Sangre y la Asociación Americana del Corazón.<sup>10</sup> Todas estas definiciones tienen ventajas y desventajas, y aún queda por considerar si muchos factores son parte del criterio diagnóstico o no, como los determinantes del estado protrombótico y proinflamatorio, por ejemplo la determinación de ácido úrico y proteína C reactiva.<sup>7</sup> De acuerdo con el Grupo Mexicano para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina<sup>4</sup> se recomienda usar la definición de la IDF, que es la más aplicable a la población mexicana desde el punto de vista clínico-práctico (cuadro 13-1).

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia a nivel mundial del SM va en aumento; sin embargo, poder establecerla ha llevado a unificar los criterios diagnósticos, ya que el diagnóstico puede variar dependiendo de cuáles criterios se apliquen al paciente durante su evaluación.<sup>11,12</sup> La mayor parte de los estudios evaluaban inicialmente la prevalencia con las definiciones de la OMS y ATP III;<sup>9,10</sup> aunque la primera fue propuesta como una definición de trabajo para estudiar y entender mejor el SM y la segunda como una forma de identificar a individuos con riesgo coronario aumentado, ninguna de las dos logra abarcar en forma práctica y a la vez completa y equitativa los principales componentes.

Posteriormente se estableció la definición de la IDF, más acorde en cuanto a puntos de corte del perímetro de cintura y aplicable a la población mexicana. Por lo tanto, la prevalencia del SM depende del grupo étnico estudiado y de la definición utilizada.<sup>13,14</sup> De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición,<sup>15</sup> la prevalencia nacional de SM en adultos mayores de 20 años

Cuadro 13-1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

Criterio diagnóstico	Obesidad (abdominal)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Presión arterial (mmHg)	Nivel glucosa o insulina (mg/dL)
OMS, 1998, GAA, ITG, DM o IR con TNG + $\geq 2$ componentes	Índice C-C $> 0.9$ H $> 0.85$ M	$> 150$	$< 35$ H $< 39$ M	$\geq 160/90$ inicial $\geq 140/90$ modificado	Presencia de GAA, ITG o DM
IDF 2005, obesidad central + $\geq 2$ componentes	Cintura de acuerdo con el punto de corte por grupo étnico	$> 150$ o tratamiento hipolipemiante	$< 40$ H $< 50$ M, tratamiento hipolipemiante	$\geq 130/85$ o tratamiento antihipertensivo	$\geq 100$ mg diabetes mellitus tipo 2
AHA/NHLBI 2005 Update ATP III + 3 componentes	Cintura, $> 102$ H $> 88$ M	$\geq 150$ o tratamiento hipolipemiante	$< 40$ H $< 50$ M, tratamiento hipolipemiante	$\geq 130/85$ o tratamiento antihipertensivo	Glucosa en ayuno $\geq 110$ mg/dL inicial DM2

IDF: circunferencia abdominal: europeos  $\geq 94$  cm (H)  $\geq 80$  cm (M); Asia del Sur  $\geq 90$  cm (H)  $\geq 80$  cm (M); chinos  $\geq 90$  cm (H)  $\geq 80$  cm (M); japoneses:  $\geq 85$  cm (H)  $\geq 90$  cm (M); América Central o Sudamérica: usar circunferencia abdominal de Asia del Sur, hasta disponer de datos más específicos; africanos y Medio Oriente: usar circunferencia abdominal de los europeos, hasta disponer de datos más específicos. HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-C: cintura/cadera; IMC: Índice masa corporal; GAA: alteración de la glucosa en ayuno; ITG: intolerancia a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa; H: hombres; M: mujeres; TG: triglicéridos; ACCE: factores predisponentes; diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad esteatohepática no alcohólica, acantosis *nigricans*, historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular, historia de diabetes gestacional o de intolerancia a la glucosa, grupo étnico no caucásico, vida sedentaria, edad  $> 40$  años, obesidad central definida por una circunferencia abdominal de 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer.

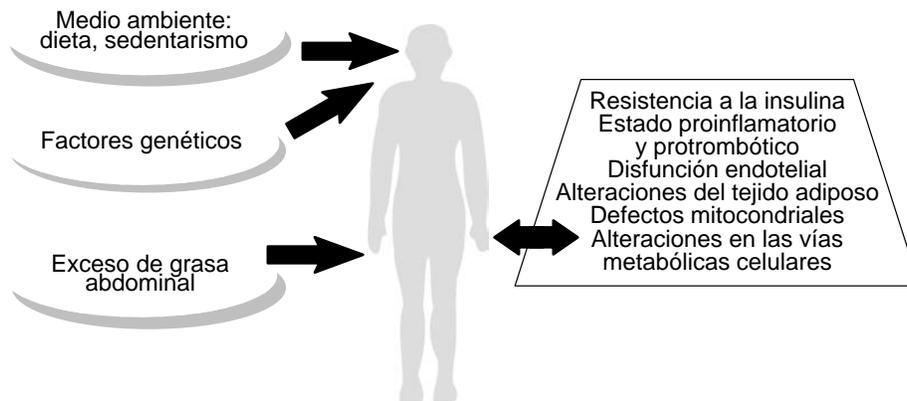
años de edad con criterios de ATP III, ATP III/NHLBI e IDF fue de 36.8, de 41.6 y de 49.8% respectivamente; estos datos muestran la importancia de conocer esta entidad, ya que es el preámbulo en el desarrollo a futuro de diabetes tipo 2 y ECV, dos de las principales causas de morbimortalidad en la población adulta, de mayor deterioro en la calidad de vida del paciente y que ocasionan los mayores gastos de atención médica en los sistemas de salud no sólo en México sino a nivel mundial.<sup>16</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del SM tiene importantes implicaciones en el paciente quirúrgico, independientemente de considerar las enfermedades asociadas que por sí mismas incrementan el riesgo perioperatorio del paciente, como diabetes, obesidad e hipertensión. Identificar al paciente con SM permite establecer el riesgo cardiovascular y prevenir la aparición de complicaciones. Sin embargo, también debe considerarse la respuesta metabólica alterada cuando el paciente con SM se encuentre ante una situación de estrés agudo y ya se haya demostrado la presencia de resistencia a la insulina e hiperglucemia de estrés.

La patogénesis exacta de esta enfermedad es difícil de explicar; sin embargo, la evidencia actual permite determinar la interrelación de factores metabólicos, celulares y moleculares, los cuales se ven afectados al combinarse factores genéticos y ambientales predisponentes para esta entidad (figura 13–1). Existen varias teorías que intentan explicar estos mecanismos de interrelación, pero al final coinciden en lo mismo: la presencia de un estado inflamatorio crónico.<sup>17,18</sup>

El principal actor es la insulina;<sup>19</sup> normalmente ésta acelera la entrada de glucosa a las células a través de la translocación del transportador GLUT 4 y en forma simultánea regula otras vías metabólicas para promover el acúmulo de sustratos de energía, entre otras acciones (cuadro 13–2). Estos mecanismos se llevan a cabo mediante la actividad del receptor de insulina con actividad tirosincinasa, la fosfatidilinositol 3–cinasa (PI3–k), que al activarse fosforila una familia de sustratos receptores de insulina (IRS) e inicia mecanismos metabólicos, anti-apoptóticos y mitogénicos. Cuando se inhibe esta vía se presenta el mecanismo primario para el desarrollo de resistencia a la insulina.



**Figura 13–1.** Factores interrelacionados para el desarrollo de síndrome metabólico.

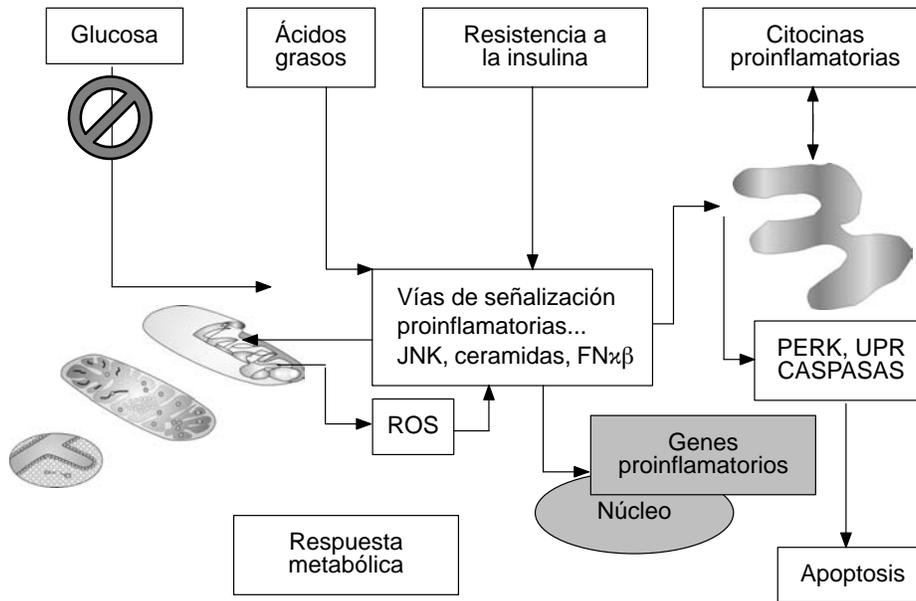
**Cuadro 13–2. Alteraciones del metabolismo asociadas con resistencia a la insulina**

1. Alteración en el metabolismo de la glucosa
  - Alteración en la glucosa de ayuno
  - Alteración en la tolerancia a la glucosa
2. Dislipidemia
  - Aumento de triglicéridos
  - Disminución de HDL–C
  - Aumento de LDL–C
  - Aumento de triglicéridos posprandiales
3. Disfunción endotelial
  - Incremento de la adhesión de células mononucleares
  - Aumento de la concentración plasmática de CAM
  - Aumento plasmático de la concentración de dimetilarginina
4. Alteración en los factores procoagulantes
  - Aumento de PAI–1
  - Aumento de fibrinógeno

HDL–c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL–c: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Una de las teorías para explicar el SM se basa en la actuación del adipocito, célula que antes se consideraba como una bolsa de almacenaje y que en la actualidad se aprecia como uno de los principales órganos endocrinos; esta teoría, denominada del “sobreflujo”,<sup>20</sup> considera que cuando existe mayor aporte de energía (llámese ácidos grasos y triglicéridos, que normalmente se acumulan en el tejido adiposo), se inicia un atesoramiento en los adipocitos viscerales (obesidad visceral), los hepatocitos (hígado graso) y las células del músculo esquelético. Esta acumulación anormal de grasa lleva al desarrollo de adipocitos hipertróficos que cursan con resistencia a la insulina, mecanismo dado por la inflamación celular,<sup>21,22</sup> así como a la secreción de diversas adipocitocinas (leptina, visfatina, resistina y proteína de unión del retinol 4) que se expresan a través de la activación de vías de señalización a nivel mitocondrial y del retículo endoplásmico (RE).<sup>23,24</sup>

Entre estas vías están la vía de la c–jun N–terminal cinasa (JNK) y la vía del inhibidor de la cinasa del FNK– $\beta$  (IKK), este último con gran impacto ya que es activador del FNK– $\beta$ , un sistema de segundo mensajero crucial en la señalización dentro del núcleo celular para la activación de genes inflamatorios. Al ser sobre-reguladas, estas vías permiten la expresión de citocinas proinflamatorias, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación de vías proapoptóticas, todas estas a su vez con el desarrollo de un círculo vicioso basado en mayor disfunción celular, mayor inflamación y mayor resistencia a la insulina. Así es como se explica la presencia de un estado de inflamación crónica persistente<sup>25,26</sup> (figura 13–2).



**Figura 13–2.** Mecanismos fisiopatológicos del estado inflamatorio presente en el síndrome metabólico. JNK: c-jun terminal cinasa; FNκβ: factor nuclear kappa-beta; PERK-*PKR-like eukaryotic initiation factor 2a kinase*; UPR: respuesta a las proteínas mal plegadas; ROS: especies reactivas de oxígeno.

La otra teoría que trata de explicar el porqué de estas alteraciones en la actuación de la insulina es la teoría de la “inflamación”,<sup>26,27</sup> la cual trata de identificar al disparador de este proceso de inflamación y resistencia a la insulina. En la teoría anterior se explica este fenómeno haciendo énfasis en las alteraciones del adipocito y la presencia de obesidad visceral, pero ya se ha demostrado que no todos los obesos cursan con resistencia a la insulina, por lo que en la búsqueda del disparador de este proceso se observó la ingesta de alimentos.<sup>28</sup> Está demostrado que la ingesta de 75 g de glucosa desarrolla un incremento en la generación de superóxidos; una dosis equicalórica de grasa resulta en un incremento similar del estrés oxidativo. La ingesta de glucosa desarrolla un estado inflamatorio con incremento intracelular de FNκ-β, incremento en la expresión de IKK y activación de receptores nucleares, como los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas (PPAR), además de incremento en la expresión de metaloproteinasas, factor tisular e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). También se observa durante el proceso de ingesta de alimentos la participación del sistema inmunitario, el cual se activa al detectar gran cantidad de ácidos grasos circulantes mediante la estimulación de los receptores Toll-4.<sup>29,30</sup> Antes sólo se había descrito la actividad de éstos en procesos de infección y en este contexto

se observa su unión a ligandos, que incluyen a las lipoproteínas de baja densidad apenas modificadas (mm-LDL)<sup>31</sup> y a la proteína de choque térmico 60 (HSP 60). Ésta es una proteína que se expresa tanto al estar la célula sometida a un constante estrés como al exponerse al oxLDL. Las proteínas HSP 60 y HSP70 son ligandos endógenos de TLR-2 que una vez activadas inducen el desarrollo de aterosclerosis a través del daño endotelial mediado por las interleucinas (IL) 6 y 8, y MCP-1.<sup>29-31</sup> Otros actores en este proceso de inflamación crónica son los PPAR; su importancia radica en que regulan diversos genes, como los de la adiponectina y la resistina, entre otros, y su acción es principalmente antiinflamatoria y parece estar mediada a través de la transrepresión del FNk- $\beta$ .<sup>26</sup>

## RESISTENCIA A LA INSULINA EN ESTADOS DE ESTRÉS AGUDO

Cuando el paciente se enfrenta a un estrés agudo habrá que enfocarse en un procedimiento quirúrgico y la magnitud de la respuesta dependerá de diversos factores, no sólo los ya comentados en cuanto a morbilidad del paciente, sino también los relacionados con la cirugía, como tipo de procedimiento, duración, pérdida sanguínea, convalecencia, nutrición, etc.<sup>32</sup>

Está demostrado que los diferentes eventos que llevan al desarrollo de un estrés agudo<sup>33</sup> inducen la presencia de hiperglucemia, mecanismo de respuesta adaptativa normal; cuando se desencadena esta respuesta se debe a tres fenómenos principales:

1. Resistencia a la insulina.
2. Aumento en la producción de glucosa por el hígado.
3. Uso inadecuado de la glucosa por los tejidos periféricos, con la consecuente producción de energía por otros sustratos.

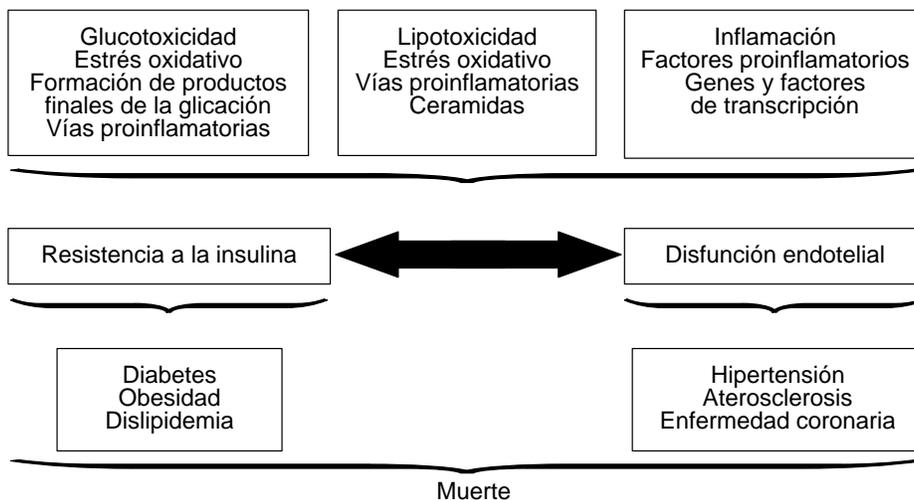
Durante el estrés agudo existe una respuesta inmunoendocrina y metabólica que permite la secreción de hormonas contrarreguladoras<sup>34</sup> con la misión de aportar sustratos energéticos a los diferentes tejidos, en especial a los vitales, así como activación de citocinas proinflamatorias. Varios de estos mecanismos impiden la utilización de la insulina y determinan el desarrollo de un hipercatabolismo; es decir, se inicia gluconeogénesis, glucogenólisis y proteólisis, lo que desarrolla hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Independientemente de la presencia de estas alteraciones metabólicas y endocrinas, uno de los factores más importantes para mantener un ciclo vicioso proinflamatorio y con mayor resistencia a la insulina, y que hace retomar la teoría de

la “inflamación”, es la activación de las diferentes citocinas inflamatorias. Algunos estudios han demostrado cómo en forma aguda los niveles de IL-6<sup>35,36</sup> siguen un patrón similar a los de insulina y que la presencia de esta citocina tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina, en la peroxidación de lípidos y produce un incremento en el flujo de ácidos grasos libres, mientras que citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>37</sup> inhiben la sensibilidad de la insulina al alterar sus vías de señalización y translocación del transportador GLUT-4, evitan la fosforilación de los residuos de tirosina de los receptores de insulina, permiten la fosforilación de los receptores de serina y así incrementan la actividad de proteínasa activada (MAPk) con múltiples efectos secundarios, como las diferentes vías de señalización hacia los genes proinflamatorios y proapoptóticos.

## CUADRO CLÍNICO

Retomando el aspecto del SM como factor de RCV, su presentación clínica tiene una variación fenotípica muy amplia y puede manifestarse con cualquiera de las entidades clínicas asociadas o de un solo componente. Sin embargo, en el momento en que se realiza el diagnóstico justifica el seguimiento del paciente por sus implicaciones a largo plazo en cuanto al desarrollo de diabetes tipo 2 y ECV (figura 13-3).



**Figura 13-3.** De los mecanismos moleculares a la presentación de la enfermedad y su conclusión.

Puede definirse el RCV como la probabilidad de que un individuo experimente un evento cardiovascular en un periodo dado de tiempo, por lo general estratificado a 10 años. Este RCV dependerá del perfil del paciente en cuanto a edad, sexo y su relación con factores como perfil lipídico, procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad producto de la disfunción endotelial, entre otros, y se verá afectado según la suma de todos ellos, ya que siempre se encuentran en diferentes combinaciones y actúan en forma multiplicativa.<sup>38,39</sup> La estimación del RCV se realiza mediante ecuaciones basadas en análisis múltiples; dependiendo de los factores presentes, estas tablas de estimación producen diferentes categorías de riesgo de acuerdo a la edad, duración y perfil de riesgo cardiovascular. Existen diferentes escalas para estratificación del RCV, las cuales se aplican según la población estudiada o sobre la cual se realizaron los puntos de corte; unas de las más completas son las establecidas por la OMS.<sup>40,41</sup> La estratificación del RCV es necesaria en todo paciente con SM; algunos individuos se encuentran desde el inicio en un alto riesgo por el hecho de que previamente experimentaron enfermedad coronaria. Por desgracia, la mayoría de las escalas pueden subestimar el riesgo del paciente.

## HIPERGLUCEMIA EN EL ESTADO DE ESTRÉS AGUDO

El desarrollo de hiperglucemia en el perioperatorio es común y está mediado por una serie de factores diversos, entre ellos el estado perioperatorio metabólico, el manejo intraoperatorio del paciente, la respuesta neuroendocrina. Se puede presentar ante este estrés un estado de resistencia a la insulina y por consiguiente una hiperglucemia secundaria; está bien demostrado que la presencia de hiperglucemia se asocia con un mal pronóstico en el paciente crítico y quirúrgico.<sup>42-45</sup>

Durante este periodo de estrés agudo y perioperatorio los niveles elevados de glucosa plasmática y la estimulación en la secreción de insulina se comportan como un círculo vicioso, en el cual tanto el estrés metabólico como otros órganos endocrinos permiten la secreción de diversas hormonas y sustancias que pueden ya sea incrementar o disminuir la secreción de insulina y así tener efectos sobre los niveles plasmáticos de glucosa. Entre las hormonas están las pancreáticas (glucagón y somatostatina), así como las intestinales, entre ellas las incretinas conformadas por el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Otras hormonas intestinales que intervienen en este entorno son la colecistocinina, la gastrina y los factores de crecimiento similares a la insulina.

También debe considerarse la secreción de sustancias a otros niveles que afectan la actividad de la insulina; entre éstas están el óxido nítrico, la arginina, la leu-

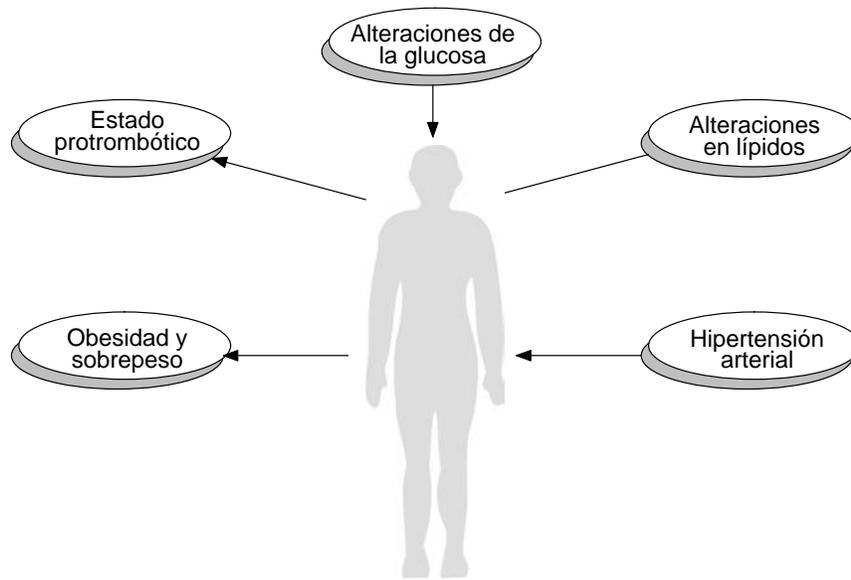
cina y los agentes que incrementan la secreción del monofosfato cíclico de adenosina (AMP-c), como los agonistas  $\beta$  adrenérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa. Entre los inhibidores de la secreción de insulina están la norepinefrina y la adrenalina vía receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, así como la depleción intracelular de potasio. Los anestésicos inhalados disminuyen la liberación de insulina mediada por glucosa; el isoflurano y el sevoflurano alteran la tolerancia a la glucosa; la combinación de desflurano/remifentanilo incrementa los niveles de glucosa; el uso de propofol, opioides y dexmedetomidina bloquea la respuesta neuroendocrina, por lo que no afectan a este nivel.<sup>42,45-47</sup>

El estado metabólico perioperatorio del paciente, el manejo anestésico, la administración exógena de glucosa, la producción y utilización endógena de glucosa y la respuesta neuroendocrina permiten que el paciente desarrolle en forma aguda resistencia a la insulina, así como presencia de hiperglucemia secundaria. Sin embargo, para este proceso aún no se ha desarrollado un protocolo adecuado de tratamiento y todavía existen diferentes opiniones acerca de los niveles óptimos de glucosa que debe tener el paciente. El riesgo de un control sumamente estricto con puntos de corte bajos incrementa de tres a seis veces el riesgo de desarrollo de hipoglucemia, por lo que se considera prudente mantener glucosas menores de 110 mg/dL en el periodo perioperatorio, y de preferencia el control debe realizarse con infusión de insulina.<sup>48-50</sup>

## **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO**

El tratamiento del paciente con síndrome metabólico debe ser integral y el tipo de intervención, ya sea primaria (preventiva) o secundaria (limitación de la aparición de complicaciones), dependerá de la evolución de la enfermedad y de los diversos factores asociados a ésta, y siempre considerando como principal meta el evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular, a la cual están expuestos estos pacientes. Una vez determinado el riesgo cardiovascular del paciente se deberán establecer las metas terapéuticas.<sup>1,4,6</sup>

Desde el momento del diagnóstico se requiere intervención y como prioridad el establecer las modificaciones al estilo de vida, así como iniciar el tratamiento farmacológico enfocado en las comorbilidades presentes, entre ellas hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, etc.), sobrepeso y obesidad (sibutramina y orlistat), control de las cifras de glucosa y resistencia a la insulina (metformina, sulfonilureas, biguanidas, glitazonas, nateglinidas e insulina), dislipidemia (estatinas, fibratos y ezetimiba) y estado proinflamatorio/protrombótico (ácido acetilsalicílico). Sin embargo, hay que considerar que este escenario no se presenta en el



**Figura 13-4.** Tratamiento integral del síndrome metabólico.

paciente hospitalizado sino en el que está en forma ambulatoria; en este caso se deberá considerar el tratamiento de acuerdo con las alteraciones que se presenten y conforme a las metas establecidas por las diferentes guías de tratamiento<sup>1,4,6,50</sup> (figura 13-4).

En el caso del estado perioperatorio siempre hay que considerar los diferentes factores asociados que permiten el desarrollo de resistencia a la insulina (ya comentados en párrafos previos) y que llevan a analizar el manejo de cada una de estas situaciones y su solución, para así mejorar el entorno metabólico al cual se enfrenta el paciente. Una vez determinada la necesidad de iniciar dicho tratamiento considerando cada caso se deberá evaluar la factibilidad de su instauración. Un ejemplo es la limitación del uso de antidiabéticos orales en el perioperatorio, no sólo por la contraindicación en muchas ocasiones de la ingesta oral, sino por las implicaciones para otros órganos, además de que están claramente demostrados los beneficios en estos pacientes de la terapia mediante infusión de insulina, y sobre todo recalcar la aplicación de las diferentes medidas preventivas. Cabe recordar que la presencia de hiperglucemia de estrés incrementa la morbi-mortalidad del paciente y se ha reconocido la variabilidad de la glucemia como un predictor independiente de mortalidad.<sup>51-53</sup>

Las actuales recomendaciones de la *American Diabetes Association* y de la *American Association of Endocrinologists* se basan en los siguientes puntos para el control de la glucemia en el paciente crítico:<sup>54</sup>

1. Iniciar la infusión de insulina cuando la glucemia sea > 180 mg/dL.
2. El nivel óptimo de glucemia es entre 140 y 180 mg/dL.
3. La insulina intravenosa en perfusión continua es el método de elección para controlar la glucemia.
4. Es necesario realizar e implementar protocolos de control de la glucemia.
5. Monitorear la glucemia para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico.

## CONCLUSIONES

El SM es un grupo de alteraciones que se asocian con incremento en el riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. La fácil aplicación de sus criterios diagnósticos en la práctica clínica y su relación con la determinación del riesgo de ECV permiten implementar en forma temprana las medidas necesarias para la disminución de éste. Las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico dirigido permiten establecer pautas de prevención tanto primaria como secundaria en los pacientes.

Un aspecto primordial durante el perioperatorio es la presencia de hiperglucemia de estrés y resistencia a la insulina, ambos aspectos con un efecto deletéreo en la morbimortalidad del paciente. La hiperglucemia de estrés se ha descrito como una respuesta endocrina normal del organismo ante un evento de estrés agudo o crónico, caracterizada no sólo por las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, sino también por la presencia de resistencia a la insulina. Una vez observado este evento deberá implementarse la terapia apropiada con miras al control de la glucosa y a lograr disminución de la morbimortalidad asociada.

Aún quedan muchos aspectos por conocer sobre esta entidad, el SM y su contraparte en el estado de estrés agudo, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

## REFERENCIAS

1. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.:** Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
2. **Grundy SM:** Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–636.
3. **Daskalopoulou S, Athyros V, Kolovou G et al.:** Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Current Vasc Pharm* 2006;4:185–197.
4. **González CA, Velásquez MO, Lara EA et al.:** Posición de consenso. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:3–61.

5. **Balkau B, Valensi P, Eschwége E et al.:** A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metabolism* 2007;33:405–413.
6. **Reaven G:** The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different name, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin* 2004;33:283–303.
7. **Devaraj S, Rosenson R, Jialal I:** Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin* 2004;33:431–453.
8. **Grundty S, Brewer B, Cleeman J et al.:** Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related Definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
9. **Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, el IDF Epidemiology Task Force Consensus Group:** The metabolic syndrome —a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
11. **Ford ES:** Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U. S. *Diabetes Care* 2005;28:2745–2749.
12. **Cameron A, Shaw J, Zimmet P:** The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Clin N Am* 2004;33:23–30.
13. **González CHA, Simental L, Elizondo AS, Sánchez ZJ, Gutiérrez SG et al.:** Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP–ATPIII e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008;71:11–19.
14. **Aguilar SCA:** Analysis of the agreement between the WHO criteria and the National Cholesterol Education Program III. Definition of the metabolic syndrome: results from population-based survey. *Diabetes Care* 2003;26:1635.
15. **Rojas R, Aguilar SC, Jiménez CA, Shamah LT, Rauda J et al.:** Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex* 2010;52:S11–S18.
16. **Ávila BL, Cahuana HL, González DD et al.:** *Cuentas en diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y obesidad.* México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
17. **Després JP, Lemieux I:** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881–887.
18. **Grundty SM:** Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093–1100.
19. **Wisse BE:** The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue, cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792–2800.
20. **Hotamisligil GS:** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;44:860–867.
21. **Wellen KE, Hotamisligil GS:** Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–1119.
22. **Gregor MF, Hotamisligil GS:** Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905–1914.
23. **Borradeile NM et al.:** Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006;47:2726–2737.
24. **Xu H, Barnes GT, Yang Q et al.:** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–1830.
25. **Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo A et al.:** Free fatty acids and cytokines induce pancreatic  $\alpha$ -cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor  $\kappa$ - $\alpha$  and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology* 2004;145:5087–5096.
26. **González CH, Malanco H, Sánchez Z et al.:** Inflamación y resistencia a la insulina: meca-

- nismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71–82.
27. **Esposito K, Giugliano D:** Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2006;27:15–20.
  28. **De Luca C, Olefsky JM:** Inflammation and insulin resistance. *FEBS* 2008;582:97–105.
  29. **Shi H, Kokoeva MV, Inouye K et al.:** TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insuline resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015–3025.
  30. **De Kleijn D, Pasterkamp G:** Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003;60:58–67.
  31. **Geng H, Wang A, Rong G, Zhu B, Deng Y et al.:** The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway. *Mol Cell Biochem* 2010;342:201–206.
  32. **Bagry HS, Raghavendran S, Carli F:** Metabolic syndrome and insulin resistance. Perioperative considerations. *Anesthesiology* 2009;108:506–522.
  33. **McCowen KC, Malhotra A, Birstrain BR:** Stress induce hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107–124.
  34. **Gelfand RA, Matthews DE, Bier MD:** Role of contraregulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest* 1984;74:2238–2248.
  35. **Devaraj S, Rosenson R, Jialal I:** Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metabol Clin* 2004;15:2792–2800.
  36. **Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O:** Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:69–78.
  37. **Mizock BA:** Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533–551.
  38. **Assman G, Nofer JR, Schulte H:** Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin* 2004;33:43–54.
  39. **Sarti C, Gallagher J:** The metabolic syndrome. Prevalence, CHD risk and treatment. *J Diab Complic* 2006;20:121–132.
  40. **Gami A, Witt B, Howard D et al.:** Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:402–414.
  41. *Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk.* World Health Organization, 2007.
  42. **Akhtar S, Barash P, Inzucchi S:** Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010;110:478–497.
  43. **Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K et al.:** Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;59:80–83.
  44. **Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC:** Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:1058–1062.
  45. **Mowery NT, Dortch MJ, Dosset LA, Norris PR, Díaz JJ et al.:** Insulin resistance despite tight glucose control is associated with mortality in critically ill surgical patients. *J Int Care Med* 2009;24:242–251.
  46. **Cely CM, Arora P, Quartín AA, Kett DH, Schein RM:** Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004;126:879–887.
  47. **Drucker DJ:** The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24–32.
  48. **Van den Bergue G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F et al.:** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
  49. **Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC:** Stress hyperglucemia and increased risk

- of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–778.
50. **Wong ND:** Metabolic syndrome. Cardiovascular risk assessment and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:259–272.
51. **Pittas AG, Siegel RD, Lau J:** Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:164–172.
52. **Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F et al.:** Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10:216.
53. **Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D et al.:** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. (NICE-SUGAR Study Investigators.) *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
54. **Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R et al.:** American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–1131.



---

## Síndromes coronarios agudos

---

*Ernesto Román López*

### DEFINICIÓN

Son síndromes originados por insuficiencia coronaria aguda y grave que se acompañan generalmente de dolor torácico agudo, cambios electrocardiográficos y enzimáticos.

Se dividen en síndromes coronarios agudos (SICA) con elevación persistente del segmento ST (SICA ST) o infarto con elevación del ST y síndromes sin elevación persistente del segmento ST (SICA SEST), que se manifiestan en el electrocardiograma con depresión persistente o transitoria del ST, elevación transitoria del ST, inversión de la T, ondas T hiperagudas, seudonormalización de las ondas T, y que incluso pueden no tener alteraciones en el electrocardiograma. El SICA SEST se divide en infarto SEST y angina inestable de acuerdo con la elevación o no de las enzimas cardíacas específicas (troponinas).

### ETIOLOGÍA

La causa desencadenante de la mayoría de los síndromes coronarios agudos es la aterosclerosis. La aterosclerosis en la íntima coronaria puede complicarse con la formación de trombos por ruptura o erosión de zonas proclives a estos fenómenos. Otras causas menos frecuentes de síndromes coronarios agudos, como el abuso de cocaína, anomalías congénitas, arteritis y traumatismo de tórax, condi-

cionan isquemia por obstrucción, espasmo, pérdida de la continuidad, etc. Cuando la causa es la aterosclerosis, tras realizar la angiografía se demuestra enfermedad trivascular en 40% de los casos, bivascular en 20%, de tronco en 20% y monovascular en 10%; hasta en 10% no se demuestra obstrucción alguna por este método. En casos de angina reciente se demuestra enfermedad monovascular en 60% de los pacientes, 20% tienen enfermedad trivascular y otro 20% tienen arterias normales.

## **FISIOPATOLOGÍA DEL PROCESO TROMBÓTICO**

El síndrome coronario agudo se asocia en la mayor parte de los casos con ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable y formación de un trombo parcial o completamente oclusivo. Una causa menos frecuente es la cardiopatía isquémica crónica con factores externos que alteran la hemodinámica y como consecuencia aumentan la demanda de oxígeno. Entre los factores más comunes están taquicardia sinusal, anemia severa, hipovolemia, hipertiroidismo y descontrol hipertensivo.

## **RUPTURA Y EROSIÓN DE LA PLACA**

Diferentes factores de riesgo y la susceptibilidad genética (polimorfismos del gen del factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento transformante y del inhibidor del activador del plasminógeno) condicionan por diferentes vías la entrada y activación de macrófagos y linfocitos en la pared arterial (subendotelio). Estas células liberan citocinas y factores de crecimiento que aumentan el proceso inflamatorio y favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas compuestas por una lesión central llena de lípidos, material necrótico y en su periferia una delgada capa de fibrina. El fenómeno principal para la formación del trombo es la disrupción de la placa (placa vulnerable); para que ocurra esto se han postulado tres mecanismos:

1. Estrés hemodinámico.
2. Alteraciones bioquímicas dentro de la placa.
3. Aumento del tono vasomotor.

En el primer caso la presión arterial actúa de forma directa o por medio de los *vasa vasorum*, disrumpe la placa de la superficie luminal al incrementar las fuerzas cinéticas y circunferenciales que exceden la fuerza tensil de la placa; este estrés hemodinámico puede ser incrementado por contracciones cardiacas energicas o

rápidas. El aumento del tono vasomotor se debe a pérdida local de óxido nítrico y aumento de endotelina 1. El papel de las alteraciones bioquímicas es por mucho el más importante. Se ha demostrado incremento de células inflamatorias dentro de la capa fibrosa que promueven la destrucción de la capa de una placa vulnerable por medio de la liberación de sustancias como el interferón gamma, estromelisin, metaloproteinasas y catepsinas, las cuales aumentan la degradación del colágeno y debilitan la pared de la capa fibrosa. La infiltración celular se ha atribuido a infecciones agudas o crónicas de patógenos como *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus y virus del herpes simple.

Las placas con proclividad a la ruptura (vulnerables) tienen un *core* lipídico grande, alta actividad inflamatoria con macrófagos, células T, baja cantidad de células de músculo liso y una delgada capa fibrosa con colágeno desorganizado. Esta ruptura por lo general ocurre en el borde de la placa que se une a la pared vascular normal; cuando ocurre la ruptura se expone una gran cantidad de material trombogénico, el cual es captado por las plaquetas y las células inflamatorias circulantes. El material expuesto está constituido por colágena, vitronectina, fibronectina y el factor de von Willebrand (vWF); este último se une al receptor GPIIb plaquetario, con lo cual se inicia la adhesión plaquetaria y subsecuentemente su activación. Las plaquetas inician el proceso trombótico con la liberación de diversas sustancias, entre ellas tromboxano A<sub>2</sub>, factores 4 y 5 plaquetarios, P-selectina, vWF, fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno, serotonina y ADP. En las plaquetas se activan los receptores GPIIb/IIIa que se unen al fibrinógeno formando el trombo blanco. En dos series de casos, una de 125 y otra de 291 pacientes con muerte súbita y hallazgo de trombosis coronaria, 36% de los pacientes del primer estudio y 25% del segundo no mostraron ruptura de una placa; en estos casos el trombo se ubicaba sobre una placa desnuda de células endoteliales, con exposición de células musculares lisas ricas en factores procoagulantes. Este fenómeno se conoce como erosión y explica la gran proporción de casos de SICA en los que la angiografía y el ultrasonido intracoronario no demostraron lesiones coronarias. La erosión parece deberse a apoptosis de células endoteliales y células inflamatorias; esta apoptosis podría generarse por estrés mecánico (vasoespasma) o químico crónico. La erosión es una causa importante de síndromes coronarios agudos, principalmente en el sexo femenino, los jóvenes y los pacientes fumadores crónicos.<sup>1</sup>

Se ha demostrado en autopsias que muchos de los casos de trombosis aguda tienen trombos con apariencia de placas; esto puede explicarse por episodios previos de trombosis, los cuales no produjeron síndromes coronarios debido a trombos pequeños y a la lisis espontánea. La organización del trombo y la consecuente proliferación de células musculares a su alrededor explican la rápida progresión de placas previamente identificadas como no significativas; este crecimiento rápido sin fibrosis acompañante genera una placa de crecimiento rápido y proclive

**Cuadro 14–1. Factores relacionados con el paciente vulnerable**


---

Perfil anormal lipídico
Marcadores no específicos de inflamación: CD40L, ICAM, VCAM–1, leucocitosis, PCR
Síndrome metabólico
Marcadores de peroxidación
Homocisteína
PAPP–A
Mieloperoxidasa
Marcadores de apoptosis
Hipercoagulabilidad
Anormalidades primarias de la coagulación
Policitemia
DM2
Incremento de la viscosidad
Hipercoagulabilidad transitoria: tabaquismo, deshidratación, infecciones, cocaína, cirugía, estrógenos

---

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

a la ruptura. En cualquier caso, una ruptura o erosión de la placa, el trombo adherido, puede infiltrarse a capas más profundas y crecer hacia la luz del vaso (remodelación negativa). No sólo la ruptura o la erosión de la placa con exposición de material procoagulante son suficientes para iniciar el proceso de coagulación; se ha demostrado que un aumento del estrés de cizallamiento en las paredes vasculares provoca cambios conformacionales en los receptores plaquetarios Gp Ib/IX–V y el factor vWF, y con ello aumenta la adhesividad plaquetaria.<sup>2</sup>

Si el trombo formado es grande, pero no obstruye del todo el flujo coronario, se presentará clínicamente como SICA SEST, pero si se obstruye por completo el flujo, se presentará como infarto clásico agudo o SICA ST. Uno de los principales determinantes del tamaño del infarto es la formación de colaterales y su importancia es tal que existen casos de oclusión completa de vasos coronarios sin infarto.

La evidencia de sitios de trombosis sin evidencia clínica de síndromes coronarios agudos, la diversidad de presentaciones clínicas y la presencia de distintos factores de riesgo para la aterosclerosis y ruptura de placas vulnerables establecieron los conceptos de sangre y paciente vulnerable. Los factores circulantes involucrados son diversos, muchos de ellos se encuentran elevados desde el nacimiento y otros son propiciados por el mismo paciente (cuadro 14–1).

## RITMOS BIOLÓGICOS Y FACTORES PRECIPITANTES

### Variación circadiana

El inicio del infarto agudo del miocardio (IAM) tiene un pico de incidencia en las primeras horas después de levantarse, sobre todo entre las 8 y las 9 a.m. Algu-

nos autores sugieren que existe un segundo pico entre las 6 p.m. y las 12 a. m., lo que de acuerdo con una teoría puede explicarse por el reposo y la ingesta de alimentos por la cena y el reposo después de regresar del trabajo. La mayor frecuencia de SICA en las primeras horas de la mañana se atribuye a un incremento de la presión sanguínea secundario a la elevación de los valores séricos de cortisol y catecolaminas, incremento de la actividad del factor VII y del inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

### **Variación circaseptana, circaanual y nocturna**

Se ha reportado asociación entre SICA y los días lunes, independientemente de si los pacientes son trabajadores o no. En las estaciones del año se ha demostrado 10% más de SICA en invierno (enero) y primavera que en verano, esto relacionado probablemente con un aumento de ciertos procesos infecciosos o los cambios de temperatura. Durante el sueño ocurren muchos casos de muerte súbita relacionada con los SICA ST, por el aumento de catecolaminas durante la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) del sueño.

### **Ejercicio físico/estrés/drogas**

Hasta 18.7% de los pacientes que realizaban ejercicio físico de moderado a intenso presentaron SICA de acuerdo con el ensayo TIMI-2. Con el ejercicio físico intenso se observa una descarga proporcional de aminas con el consecuente aumento exagerado del sistema simpático y como consecuencia indirecta de esto, incremento en la agregación plaquetaria. El papel del estrés mental ha sido demostrado por ventriculografía, al reportarse anomalías en la movilidad ventricular. En pequeñas series se describen episodios de isquemia con niveles elevados de estrés mental o intenso nivel de actividad mental. El estrés se asocia a un incremento significativo de la actividad plaquetaria y de los niveles séricos de los factores VII, VIII, fibrinógeno y el factor de von Willebrand. En 3% de casos de IAM se reportó actividad sexual dos horas antes del evento; esta actividad se asocia con el doble de riesgo de SICA ST. La cocaína es un bloqueador presináptico de la recaptura de norepinefrina y dopamina, por lo que su consumo aumenta potencialmente la contractilidad coronaria, aumenta la frecuencia y contractilidad cardíacas y eleva la presión sanguínea; por lo tanto, incrementa la demanda de oxígeno por el miocardio. Otros efectos reconocidos tras el consumo de cocaína son el aumento de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de aterosclerosis. La marihuana incrementa la frecuencia cardíaca, produce hipotensión postural e hipertensión con la posición supina.

## **CUADRO CLÍNICO**

Cerca de 25% de los pacientes presentan un cuadro característico de dolor anginoso y manifestaciones neurovegetativas. El dolor es muy intenso, opresivo, con sensación inminente de muerte, se irradia a la cara interna de miembro torácico izquierdo, espalda, cuello y mandíbula; se acompaña de disnea, diaforesis, debilidad, ansiedad, palpitaciones, vértigo, necesidad imperiosa de orinar o defecar, etc. La náusea y el vómito, bradicardia sinusal e hipotensión arterial forman parte del reflejo de Bezold–Jarisch por activación vagal exagerada en el infarto inferior. Las mujeres, los ancianos, los pacientes con insuficiencia cardiaca previa y sobre todo los diabéticos no siempre presentan el cuadro clínico característico; incluso cerca de 50% de los casos de síndrome coronario agudo no presentan la descripción clásica. Estos pacientes pueden manifestarse con disnea, opresión torácica, edema pulmonar agudo y molestias en el epigastrio no bien definidas.

### **Estudio del paciente en urgencias con dolor precordial**

Un paciente con dolor precordial sugestivo de isquemia en las mejores condiciones se debe trasladar en ambulancia. Ante el riesgo de infarto agudo del miocardio y muerte es indispensable tomar de inmediato el electrocardiograma de 12 derivaciones, ya que de demostrarse de forma temprana un SICA ST, se buscará la hospitalización del paciente en unidades médicas que cuenten con servicio de hemodinamia o cirugía de revascularización o ambas.

Al llegar a los servicios de urgencias se obtendrá un nuevo electrocardiograma de 12 o más derivaciones o se repetirá; si este estudio no muestra alteraciones se debe repetir cada 15 a 30 min si hay síntomas persistentes sugestivos de isquemia. Es aconsejable tomar las derivaciones V7 a V9 en casos de sospecha de oclusión de la arteria circunfleja. Son indicativos de isquemia aguda los cambios dinámicos de la onda T mayores o iguales a 0.5 cm; en situaciones en que los cambios sean mayores de 2 cm es certero el diagnóstico de síndrome coronario agudo e implica alto riesgo. La elevación significativa y persistente del ST (> 30 min) permite clasificar al paciente en uno de dos grupos de enfermos: SICA ST y SICA SEST.

Tras el ingreso se solicitan las enzimas cardíacas, de preferencia las troponinas. De ser negativas al ingreso y si los síntomas siguen sugiriendo SICA, se deberá repetir su determinación sérica ocho horas después.

Sí en un inicio las troponinas son normales y no hay dolor persistente o recurrente e inestabilidad hemodinámica, se vigila al paciente en urgencias, se debe iniciar tratamiento antiisquémico y ocho horas después se realizará una nueva determinación de troponinas, ya que su detección sérica se puede retrasar en ocasio-

**Cuadro 14–2. Estratificación de riesgo por las pruebas no invasivas**


---

Disfunción severa en reposo del VI < 35%
Puntaje de Duke alto en la prueba de esfuerzo (–11)
Disfunción grave del VI con el ejercicio
Grandes defectos de perfusión inducidos, especialmente en territorio anterior
Múltiples defectos de perfusión de moderado tamaño, defecto grande o moderado de perfusión, con dilatación del VI o incremento de la captación pulmonar del talio-201, o ambos
Anormalidades de la movilidad (en dos segmentos) con bajas dosis de dobutamina y FC < 120 latidos/min
Isquemia extensa en el ecocardiograma de estrés

---

VI: ventrículo izquierdo.

nes de 8 a 12 h del inicio del evento. En caso de elevación sérica de troponinas habrá que ingresar de forma prioritaria a una unidad de cuidados críticos y continuar el tratamiento antiisquémico (electrocardiograma anormal, troponinas anormales). Un dolor sugestivo, cambios de la onda T o del segmento ST, sin elevación de las troponinas (electrocardiograma anormal, troponinas normales), justifica iniciar tratamiento y realizar ecocardiograma y estudios de estrés como prueba de esfuerzo, estudios de medicina nuclear o ecocardiograma con dobutamina en las primeras 24 h. Dependiendo de los resultados se determinará si es de alto riesgo o no (cuadro 14–2).

Si no hay datos de isquemia se puede egresar al paciente.

Si el electrocardiograma y las troponinas son normales deberá estratificarse por medio del puntaje de Framingham; si es de riesgo alto o intermedio para enfermedad obstructiva coronaria es recomendable la hospitalización y realizar durante las primeras 72 h estudios de estrés como la prueba de esfuerzo, ecocardiograma–dobutamina o medicina nuclear. Si el puntaje de Framingham es de bajo riesgo se puede egresar y en los primeros tres días deben realizarse los estudios de reto cardiaco.

Una alternativa a los estudios de estrés para estos últimos pacientes e incluso para los de riesgo intermedio es la realización de la tomografía coronaria y determinar el puntaje de calcio; si el puntaje de calcio es mayor de 400, conviene derivar al paciente a angiografía coronaria.

Otra forma, incluso más adecuada, de estimar el riesgo de enfermedad coronaria implica la determinación de puntajes de riesgo. De acuerdo con el estudio TIMI IIB, la determinación del puntaje TIMI en pacientes con SICA demostró que las tasas de eventos cardiacos mayores se incrementaron de acuerdo con el número de puntos: 4.7% para un puntaje de 0 a 1, 8.3% para 2, 13.2% para 3, 19.9% para 4, 26.2% para 5 y 40.9% para 6 a 7 puntos.

En la Universidad de Edimburgo, Ramsay evaluó a pacientes con dolor torácico indiferenciado; para identificar a aquellos con un riesgo de eventos cardiacos

**Cuadro 14–3. Puntaje de riesgo TIMI en SICA SEST**

Parámetros	Puntaje	M/MI
Edad > 65 años	0/1	3
Tres o más factores de riesgo cardiovascular	2	3
Descenso del segmento ST $\geq$ 0.5 mm	3	5
Dos o más episodios de angina en las 24 h previas	4	7
Uso de Aspirina® en los 7 días previos	5	12
Marcadores cardíacos séricos elevados	6	19
Enfermedad coronaria previa (estenosis de un vaso > 50%)	7	19

mayores utilizó tres estrategias: valoración clínica (electrocardiograma y troponinas), el puntaje de GRACE y el riesgo TIMI. Los puntos finales a tres meses fueron muerte, infarto no fatal y nueva revascularización. De 347 pacientes evaluados, 15.6% tuvieron eventos cardíacos mayores (MACE). Ambos puntajes predijeron estos eventos, pero el puntaje GRACE fue ligeramente superior al puntaje de riesgo TIMI y ambos a la evaluación clínica. Debido a que los puntajes de riesgo incluyen un mayor número de variables, como factores de riesgo, edad, uso previo de Aspirina® y coronariopatía previa, permiten una mejor selección de pacientes.

La sola determinación de troponinas (retardo en su obtención) y la ausencia de cambios electrocardiográficos impiden, en un número no despreciable de casos, el ingreso hospitalario a pacientes con riesgo alto de eventos cardíacos mayores (ECM),<sup>3</sup> por lo que ante un paciente con cuadro de dolor agudo sugestivo de síndrome coronario deberán aplicarse estas escalas de riesgo para fines de una rápida y adecuada estratificación (cuadros 14–3 y 14–4).

**Cuadro 14–4. Puntaje de riesgo TIMI en SICA ST**

Parámetros	Puntaje/mortalidad a 30 días (%)
Edad de 65 a 74 años (2 puntos)	0 (0.8)
Edad = 75 años (3 puntos)	1 (1.6)
DM2/HAS/angina (1 punto)	2 (2.2)
TA sistólica < 100 (3 puntos)	3 (4.4)
FC > 100 (2 puntos)	4 (7.3)
Clasificación de Killip II–IV (2 puntos)	5 (12.4)
Peso < 67 kg (1 punto)	6 (16.1)
Elevación ST de la cara anterior o BRI (1 punto)	7 (23.4)
Tiempo de retraso > 4 h (1 punto)	8 (26.8)
Puntaje de riesgo = puntos totales (0 a 14)	> 8 (35.9)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; TA: tensión arterial, FC: frecuencia cardíaca; BRI: bloqueo de la rama izquierda.

## SICA ST/INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST

### Definición

El término infarto agudo del miocardio debería utilizarse cuando hay evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica. En este contexto cualquiera de los siguientes criterios permite el diagnóstico de infarto del miocardio:

- Aumento o descenso (o ambos) de marcadores bioquímicos (preferiblemente troponinas) al menos con un valor por encima del percentil 99 del valor normal de referencia, asociado con al menos una de las siguientes evidencias de isquemia:
  - Electrocardiograma (ECG) con cambios indicativos de isquemia (cambios en el segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda).
  - Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
  - Una técnica de imagen que demuestre una nueva pérdida del miocardio viable o nuevas alteraciones de la contractilidad regional.
  - Muerte cardíaca súbita e inesperada, incluida paro cardíaco, a menudo con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y acompañada de presunta nueva elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de la rama izquierda o evidencia de trombo fresco (o ambos) en la coronariografía o en la autopsia (o en ambas) en caso de que la muerte ocurra antes de poder tomar muestras de sangre, o en el periodo anterior a la elevación de los biomarcadores de necrosis en la sangre.
- En pacientes con intervencionismo coronario percutáneo y troponina basal normal, la elevación de biomarcadores por encima del percentil 99 indica necrosis miocárdica periprocedimiento. Por convención, los aumentos por encima de tres veces el valor del percentil 99 definen el infarto del miocardio asociado con el intervencionismo coronario.
- En pacientes con cirugía de revascularización y troponina basal normal, la elevación de biomarcadores por encima del percentil 99 indica necrosis miocárdica periprocedimiento. Por convención, los aumentos por encima de cinco veces el valor del percentil 99 asociados a nuevas ondas Q o bloqueo de rama izquierda en el ECG, o angiografía que demuestre nueva oclusión de arteria coronaria nativa o injerto coronario, o técnica de imagen que demuestre nueva pérdida del miocardio viable, constituyen los criterios para diagnosticar infarto del miocardio asociado a cirugía de revascularización.

## Epidemiología

Las admisiones hospitalarias anuales por síndromes coronarios agudos en EUA son cercanas a 1.5 millones de personas; de éstas, de 500 000 a 700 000 fallecen durante la hospitalización o de forma temprana, por lo cual aquellos son la primera causa de muerte en ese país.

En el mundo se registran 12 millones de muertes cada año, la mayoría de las cuales ocurren en los países desarrollados y cerca de 25% en los países en vías de desarrollo.

En México, la cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en mayores de 60 años de edad y la segunda causa en la población general, y explica cerca de 10% de todas las causas de mortalidad. En la mayoría de los grupos etarios los SICA son más frecuentes en el género masculino hasta los 70 años de edad.

La presentación es tardía en las mujeres cuando por lo general existe comorbilidad, lo cual explica una mayor frecuencia de muerte y complicaciones relacionadas.

## Clasificación

### Clasificación del infarto del miocardio

- **Tipo 1.** Infarto del miocardio espontáneo relacionado con isquemia debida a un evento coronario primario como una erosión o rotura de placa (o ambas), fisura o disección.
- **Tipo 2.** Infarto del miocardio secundario a isquemia debido a un aumento de la demanda o a una disminución del aporte; por ejemplo, espasmo de arteria coronaria, embolia coronaria, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.
- **Tipo 3.** Muerte súbita inesperada, incluido paro cardíaco, a menudo con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y acompañada de presunta nueva elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda o evidencia de trombo fresco (o ambos) en la coronariografía o en la autopsia (o en ambas) en caso de que la muerte ocurra antes de poder tomar muestras de sangre, o en el periodo anterior a la elevación de los biomarcadores de necrosis en la sangre.
- **Tipo 4a.** Infarto del miocardio asociado a intervencionismo coronario.
- **Tipo 4b.** Infarto del miocardio asociado a trombosis de *stent* documentada por angiografía o autopsia.
- **Tipo 5.** Infarto del miocardio asociado a cirugía de revascularización.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA EN EL SICA DEL ST

### Función ventricular izquierda

Durante las primeras horas después de IAM existe dilatación ventricular compensadora, posteriormente edema, infiltración celular, fibrosis y rigidez del miocardio afectado, que alteran sobre todo la función diastólica.

Después del infarto se han descrito cuatro patrones de contracción:

1. Disincronía (disociación en el tiempo de estructuras adyacentes).
2. Hipocinesia (reducción en el acortamiento).
3. Acinesia (sin acortamiento).
4. Discinesia (expansión paradójica).

Al mismo tiempo y aproximadamente durante dos semanas, el miocardio sano se caracteriza por hipercinesia compensadora debida a un incremento de la actividad del sistema simpático. En algunos pacientes existen áreas de tejido no infartado hipomóviles, relacionadas con isquemia previa o isquemia a distancia por ser zonas irrigadas por colaterales del vaso ocluido.

Si existe suficiente daño al miocardio se observa disminución del gasto cardiaco, del volumen eyectado y la presión arterial, con aumento del volumen al final de la sístole. Se estima que un daño de 25% en el ventrículo izquierdo puede provocar insuficiencia cardiaca aguda y que una afección mayor de 40% puede inducir choque cardiogénico.

### Miocardio aturrido

Se refiere a la disfunción mecánica (normal o cercana a lo normal) que persiste después de la reperfusión y en ausencia de daño irreversible. Se debe a una compleja secuencia de alteraciones celulares y múltiples mecanismos patogénicos.

La isquemia reversible transitoria después de la reperfusión provoca un incremento en la producción de radicales superóxido ( $O_2^-$ ). La enzima superóxido dismutasa convierte el  $O_2^-$  en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y en presencia de hierro genera el radical hidroxilo ( $\bullet OH$ ). EL  $O_2^-$  y el  $OH$  se unen a proteínas y ácidos grasos poliinsaturados, e inactivan enzimas y peroxidan lípidos.

En el sarcolema hay pérdida de la permeabilidad selectiva, disfunción de la ATPasa estimulada por calcio y el transporte del mismo fuera de la célula, con sobrecarga de calcio dentro de la célula. En el retículo sarcoplásmico hay también una alteración de la ATPasa estimulada por calcio con disminución del secuestro

y aumento del calcio citosólico, disminución de la liberación del mismo durante la sístole y desacoplamiento de la excitación–contracción, además de una menor respuesta de las proteínas contráctiles.

Asimismo, la isquemia/reperfusión puede causar sobrecarga del sodio ( $\text{Na}^+$ ) intracelular debido a la inhibición de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa del sarcolema y por la acidosis, alteración del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Esto favorece la sobrecarga de calcio por el aumento del intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , y, finalmente el calcio citosólico libre activa proteincinasas, fosfolipasas y otras enzimas que aumentan el daño a estructuras clave e incrementan la producción de radicales libres, formando un círculo vicioso.

## **MIOCARDIO HIBERNANTE**

Es una adaptación metabólica a la privación de oxígeno (isquemia). El miocardio puede adaptarse a una isquemia crónica al disminuir su contractilidad reduciendo la demanda de energía. Si la isquemia se resuelve el miocardio adquiere contractilidad normal.

Modelos animales han demostrado hibernación después de una estenosis arterial coronaria parcial inducida, por disminución de la función contráctil que se correlaciona con la reducción del flujo sanguíneo. La creatina fosfato del miocardio disminuye durante los primeros minutos de la isquemia inducida, pero regresa a lo normal cuando retorna el flujo sanguíneo en 60 a 85 min. En un estudio el consumo de lactato aumentó cinco minutos después de la estenosis inducida, pero disminuyó al regresar el flujo sanguíneo normal a los 120 min.

## **Precondicionamiento**

La adaptación que sufre el miocardio a breves episodios de isquemia y reperfusión ofrece una mayor tolerancia a un episodio más prolongado de isquemia que aquellos no sometidos a estas condiciones. Esta protección se pierde después de una a dos horas de reperfusión o si la isquemia es muy prolongada (> 90 min). Se ha observado una lenta depleción de ATP y acumulación de lactato durante la isquemia prolongada; esta lenta utilización de energía retarda la muerte celular. El tejido preconditionado exhibe una alta concentración de creatina fosfato, mayor glucosa intracelular, menos glucógeno, un pequeño *pool* de adenina dinucleótido y más  $\text{K}^+$ . Otro término actualmente empleado es “precondicionamiento farmacológico”, el cual describe la capacidad de ciertos fármacos para reducir el tamaño del infarto del miocardio por estimular segundos mensajeros y cascadas

enzimáticas (agonistas del receptor de la adenosina  $A_1$ ). El mecanismo del precondicionamiento involucra la estimulación de adenosina, bradicinina y receptores de opioides, que a través de las fosfolipasas activan la proteincinasa C, la cual fosforila probablemente el canal  $K_{ATP}$  del sarcolema. Si este canal es activado existe un cambio en los potenciales de acción regionales (se acortan) y disminuye la demanda de energía.

### Fenómeno de no reflujo

Después de una prolongada oclusión coronaria y restauración del flujo sanguíneo existe un importante daño a la microcirculación que altera el flujo normal a los miocitos cardiacos; esto puede llevar a una inadecuada cicatrización y evita un desarrollo adecuado de flujo colateral. Este fenómeno es importante después de oclusiones arteriales prolongadas y se incrementa con el tiempo de la reperfusión. Al microscopio se ha demostrado daño regional del endotelio, con protrusiones y edema celular con compresión de capilares, agregación plaquetaria anormal y de leucocitos, mediado principalmente por la IL-18 y por liberación de radicales libres. Con la reperfusión existe daño adicional con edema, contracción de miocitos, agregación plaquetaria, leucocitaria y de fibrina que expande la zona de no reflujo. Los microémbolos de placas desbridadas ateroscleróticas, los coágulos sanguíneos y los agregados plaquetarios en la microcirculación participan en la obstrucción distal.

### Remodelación ventricular

Es un proceso de adaptación del ventrículo que se produce luego de un infarto. Se caracteriza por cambios en su tamaño, grosor y forma. A pesar de que en teoría estos cambios ayudan a mantener una adecuada fracción de eyección, afectan tanto el área de ventrículo normal como la del infarto (incluso aumentan el área del infarto), por lo que esta expansión y la dilatación ventricular están asociadas a una mayor tasa de complicaciones, como aneurisma ventricular, insuficiencia y rotura cardíacas. Estos procesos están influidos de forma considerable por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que su inhibición ha logrado disminuir de manera importante esta remodelación.

Parece ser que la remodelación ventricular se produce por la pérdida de contracción de los segmentos ventriculares afectados por el infarto; esto origina una redistribución de la poscarga cardíaca que incrementa el estrés miocárdico en la zona del infarto y en la zona adyacente. Una reducción del estrés miocárdico en la zona del infarto y en la zona adyacente podría atenuar la remodelación, en espe-

cial si se aplica de forma temprana. Esta disminución del estrés miocárdico podría conseguirse mediante técnicas de resincronización ventricular.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

### Cuadro clínico

El cuadro clínico no difiere significativamente entre uno y otro síndrome, por lo que se describieron juntos. La exploración física en el SICA ST se puede presentar de forma diversa: la frecuencia cardíaca es variable pero con más frecuencia se observa taquicardia sinusal con contracciones prematuras, la presión arterial puede ser normal, pero en casos de insuficiencia cardíaca se observa disminución de la presión sistólica e incremento de la diastólica y en algunos casos puede observarse cifras arteriales altas secundarias a la activación del sistema simpático. La frecuencia respiratoria se encuentra incrementada por dolor, ansiedad y con datos de dificultad respiratoria cuando hay edema pulmonar. Hay fiebre en los infartos extensos y se presenta en las primeras 24 a 48 h y se resuelve en los primeros cinco días. La ingurgitación yugular puede observarse en el contexto de hipertensión pulmonar por infarto del ventrículo derecho, y el pulso carotídeo puede mostrar un *pulsus alternans* que refleja severa disfunción del ventrículo izquierdo. En pacientes con IAM transmural se detectará un impulso presistólico, anomalías del movimiento ventricular por discinesia, principalmente en el tercero, cuarto y quinto espacios (paraesternal). A la auscultación se atenúa tempranamente el primer ruido, el fenómeno más frecuente es el cuarto ruido cardíaco por contracción auricular ante un ventrículo rígido; el tercer ruido es menos frecuente, se ausculta en el ápex en posición de decúbito lateral izquierdo, refleja disfunción ventricular severa. Se pueden auscultar soplos sistólicos por insuficiencia mitral funcional o por disfunción del músculo papilar. El frote pericárdico es audible en 5 a 30% de los casos, principalmente en el segundo y el tercer día. De acuerdo con los hallazgos auscultatorios y la presión arterial, Killip y Kimball establecieron una clasificación pronóstica útil para el tratamiento (cuadro 14–5).

**Cuadro 14–5. Clasificación de Killip y Kimball**

Clase	Característica
I	Pacientes sin estertores o S3
II	Pacientes con estertores en menos de 50% de los campos pulmonares con o sin S3
III	Pacientes con estertores en más de la mitad de los campos pulmonares
IV	Pacientes con choque cardiogénico

## Electrocardiograma

### Ventrículo izquierdo

Los cambios que indican infarto son una nueva (o presumiblemente nueva) elevación del segmento ST por arriba del punto J en por lo menos dos derivaciones contiguas, y que por lo menos esta elevación sea  $> 0.2$  mV en las derivaciones  $V_1$ ,  $V_2$  o  $V_3$  y  $0.1$  mV en otras derivaciones. Un infarto antiguo muestra un patrón QR en las derivaciones  $V_1$ – $V_3$  por lo menos de 30 ms de duración o una onda Q anormal ( $> 1$  mm de profundidad) en dos derivaciones contiguas. Estos datos son sólo válidos en ausencia de bloqueo de rama izquierda y síndrome de Wolf–Parkinson–White. Un electrocardiograma normal no excluye un infarto del miocardio.

Pacientes con una onda R anormal en  $V_1$  mayor de 0.04 seg o un cociente R/S mayor de 1 (o ambos) en ausencia de hipertrofia o preexcitación y ondas Q de las caras lateral o inferior se asocian a oclusión de la arteria circunfleja dominante izquierda. En casos de bloqueo de rama izquierda ya conocido, Sgarbossa propuso los siguientes criterios de diagnóstico para infarto agudo:

1. Signo de Cabrera (abombamiento del QS en  $V_3$ ).
2. Signo de Chapman (empastamiento en AVL,  $V_5$  o  $V_6$ ).
3. Elevación del segmento ST mayor o igual a  $0.1$  mV concordante con el QRS.
4. Depresión del ST en  $V_1$ ,  $V_2$  y  $V_3$  mayor de  $0.1$  mV.
5. Elevación del ST  $> 0.5$  mV discordante con el QRS (cuadro 14–6).

### Infarto del ventrículo derecho/dorsal y auricular

La elevación del segmento ST en las precordiales derechas (similares a las convencionales, pero del lado derecho) es altamente específica, sobre todo la derivación  $V_4R$ . Es útil analizar en el ECG de 12 derivaciones la dirección del vector de lesión en caso de infarto del miocardio (IM) inferior o posteroinferior. Un vector de lesión mayor de  $90^\circ$  apoya un diagnóstico de IM del ventrículo derecho (VD) asociado. Raras veces la sola elevación del ST en  $V_2$  y  $V_3$  indica IAM dere-

**Cuadro 14–6. Criterios de Sgarbossa para infarto agudo del miocardio en el contexto de BRIHH**

Elevación del ST discordante mayor de 5 mm
Elevación del ST concordante mayor de 1 mm
Depresión del ST concordante mayor de 1 mm en las derivaciones $V_1$ a $V_3$

**Cuadro 14–7. Localización anatómica, patrón electrocardiográfico y arteria afectada**

Infarto	Derivación de la arteria afectada	
Inferior	II, III, AVF	CD
Septal	V1, V2	Ramas septales de la DA
Anteroseptal	V1, V2, V3	Ramas septales de la DA
Anteroapical	V2, V3, V4	DA
Apical	V3, V4	DA
Anterior extenso	V1, V2, V3, V4	DA
Lateral	I, AVL, V5, V6	Circunfleja izquierda
Anterolateral	I, AVL, V5, V6, V1, V2, V3, V4	Tronco de la DA
Dorsal	Descenso del ST (V1, V2, V3), elevación del ST de V7, V8, V9	CD
Ventrículo derecho	V3R, V4R	CD

cho asociado con un mínimo daño de la cara inferior. Otro dato tampoco muy frecuente es un supradesnivel en DIII mayor que DII. Un QS o QR en las derivaciones derechas es sugestivo de necrosis del VD.

Las derivaciones dorsales deben utilizarse cuando existe infarto inferior con descenso del ST en las derivaciones V1 a V3, lo que sugiere una imagen en espejo. Estas derivaciones se localizan como sigue: V7/línea axilar posterior y quinto espacio intercostal, V8/subescapular, V9 a nivel paravertebral en el mismo espacio que V8. El infarto auricular muestra depresión del segmento PR, alteraciones en el contorno de la onda P, arritmias auriculares (fibrilación auricular, *flutter* auricular, ritmo nodal).

El cuadro 14–7 muestra el sitio de alteración electrocardiográfica en relación con la arteria afectada.

## ENZIMAS CARDIACAS

### Creatinincinasa

Es un marcador sensible de infarto, comienza a elevarse a las cuatro horas, alcanza el pico más alto alrededor de las 24 h y declina sus valores en dos a tres días. El pico puede presentarse antes, por la reperfusión terapéutica o espontánea. Puede elevarse en otras situaciones, como enfermedades musculares, intoxicación etílica, diabetes mellitus, trauma esquelético, ejercicio intenso, convulsiones, inyecciones intramusculares y embolia pulmonar; por estas razones la determina-

**Cuadro 14–8. Marcadores enzimáticos de infarto agudo del miocardio**

Marcador	Elevación inicial (h)	Tiempo medio de concentración pico (h)
Fosforicaza	1 a 2	1 a 2
Mioglobina	1 a 4	6 a 7
Enolasa	6 a 10	24
LDH	10	24 a 42
CK–MB	3 a 12	24
cTnI	3 a 12	24
cTnT	3 a 12	12 a 48

ción de isoenzimas evita estos falsos positivos. De éstas, la CPK MB es más específica del miocardio, aunque existen pequeñas cantidades en la lengua, el diafragma, el intestino delgado, el útero y la próstata. Tiene un patrón similar a la CK, pero con mayor especificidad. Las isoformas de la CK MB (CK–MB1, CK–MB2) son liberadas dentro de la circulación incluso en la primera hora; presenta una sensibilidad de 60% a las dos a cuatro horas y de 92% a las cuatro a seis horas. Un valor absoluto de la CK–MB2 > 1U/L o una proporción de ésta respecto de la CK–MB1 mayor de 1.5 son datos más sensibles y específicos (cuadro 14–8).

## Mioglobina

Esta enzima se libera en las primeras dos horas, alcanza valores pico a las cuatro horas y presenta un incremento más rápido durante la reperfusión, pero por la rápida declinación no es útil para determinaciones seriadas; por su elevación en múltiples patologías tiene baja sensibilidad.

## Troponinas

Existen tres subunidades: TnT, TnI y Tm. En presencia de IM estas enzimas se elevan 20 veces por arriba de lo normal. Se elevan en las primeras tres horas, con picos máximos a las 24 h. La elevación de la troponina I persiste por 7 a 10 días y la de la troponina T por 10 a 14 días.

Al igual que las anteriores, se elevan después de la reperfusión y pueden usarse como indicadores de reperfusión. El término daño miocárdico menor describe un proceso en pacientes con dolor torácico, valores elevados de troponina T y valores normales de CK–MB.

## **Lactato deshidrogenasa**

Se eleva aproximadamente a las 24 a 48 h, con un pico entre tres y seis días y desciende entre 8 y 14 días.

Tiene escasa especificidad, con falsos positivos frecuentes por numerosas causas. Por ello se han empleado las isoenzimas, una de las cuales, la LDH1, se encuentra principalmente en el corazón, por lo que su determinación es de mayor valor. Asimismo, el cociente LDH1/LDH2 mayor de 1 tiene una sensibilidad mayor de 90%.

## **ESTUDIOS DE GABINETE**

### **Ecocardiograma bidimensional y Doppler**

Debe realizarse a todo paciente con dolor torácico típico en el servicio de urgencias. En la práctica se emplea más para identificar complicaciones y para establecer un diagnóstico diferencial en casos de ECG dudosos o no diagnósticos. Puede identificar anomalías de la contracción incluso con electrocardiograma normal e infarto no transmural, ayuda a diferenciar casos de sospecha de disección aórtica. Evalúa la función ventricular izquierda y complicaciones mecánicas, detecta a los pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca, isquemia residual provocable y miocardio aturdido.

La ecocardiografía transesofágica es útil cuando se sospecha disfunción muscular papilar y defectos ventriculares septales. La ecocardiografía Doppler es útil para identificar la disfunción diastólica y complicaciones como insuficiencia mitral y ruptura septal.

### **Medicina nuclear**

Tiene una utilidad limitada en casos agudos; su principal aplicación es evaluar el grado de isquemia residual o tejido viable después de un IAM. La angiografía con radionúclidos detecta la zona, el tamaño, la función ventricular y el flujo colateral del infarto. Detecta isquemia miocárdica residual al realizar pruebas con estrés farmacológico (talio o sestamibi) con redistribución o con ejercicio. Es útil como indicador pronóstico. Se puede realizar la tomografía con talio o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi cuando el infarto es pequeño para detectar su tamaño; la tomografía con pirofosfatos se utiliza en casos de IAM no diagnosticado, en casos de reperfusión exitosa o presentación tardía.

## Resonancia magnética

Los métodos de perfusión de primer paso por medio de la administración de gadolinio en T1 y reto farmacológico con adenosina permiten observar las regiones no perfundidas con resolución espacial de hasta 1 mm; se logra definir de forma cualitativa incluso el subendocardio. El análisis cualitativo evalúa los 17 segmentos convencionales y de forma semicuantitativa por medio de gráficas que comparan señales de intensidad contra tiempo, pico máximo de intensidad y lavado.

Después de un evento isquémico la pared celular se desintegra y la obstrucción vascular aumenta el volumen extracelular; en este sentido el agente de contraste administrado se concentrará en este tejido y si el lavado de dicho agente es más retardado o está ausente, las señales captarán un reforzamiento de forma tardía: cuanto más intenso o uniforme sea, menos tejido vivo existirá. En un infarto crónico el tejido fibrótico limita el lavado y el reforzamiento tardío aumenta. En el contexto de un infarto agudo, en una fase temprana, la poca entrada de material de contraste sugiere obstrucción microvascular.

La detección del reforzamiento tardío y la medición subsecuente permiten clasificar la transmuralidad del infarto dividiendo en cuartos el grosor ventricular. Según Kim, 90% de pacientes con reforzamiento tardío de 51 a 75% y 100% de aquellos con extensión transmural completa no mejoran tras la revascularización. Por otro lado, 78% de los pacientes que no presentaron reforzamiento tardío y tenían alteraciones de la movilidad segmentaria presentaron mejoría después de la revascularización.<sup>4</sup> Se considera que la resonancia magnética (RMN) es un método diagnóstico adecuado para la descarga de pacientes con fines de estratificación y posibilidades de revascularización, con mayor precisión que la prueba de esfuerzo. Las técnicas de resonancia magnética en T2 permiten identificar también regiones de edema o zonas isquémicas en riesgo alrededor de una zona de infarto; esta técnica es útil a la hora de identificar entre un infarto agudo y un infarto crónico. En el contexto de un infarto reciente, en el cual incluso las enzimas cardíacas hayan retornado a la normalidad, la RMN en T2 permite identificar zonas de edema por varias semanas más.<sup>5</sup>

Kwong sugiere que la RMN es un método diagnóstico más útil que los marcadores convencionales para predecir subsecuentes síndromes coronarios agudos en los servicios de urgencias. Entre los episodios de dolor se pueden identificar alteraciones de la movilidad en segmentos muy pequeños en el momento en que la perfusión regresa a la normalidad<sup>6</sup> (cuadro 14-9).

## Angiografía coronaria

La angiografía coronaria es el estándar de oro para el diagnóstico de obstrucción coronaria. Este método tiene muchas limitaciones, entre ellas discordancia inter-

**Cuadro 14–9. Diagnóstico por resonancia magnética de la cardiopatía isquémica aguda**

Diagnóstico	Reposo	Esfuerzo	Reforzamiento tardío 10 a 20 min
Isquemia	Normal	Hipointenso	Negativo
Isquemia	Hipointenso	Mayor hipointensidad	Negativo
Infarto	Hipointenso	Hipointenso	Positivo

observador de 50%, limitación para identificar remodelación positiva, limitación para identificar irregularidades de la luz, inestabilidad de la placa y extensión de la aterosclerosis. Estudios funcionales pueden demostrar isquemia y los hallazgos angiográficos en ciertos casos no demuestran lesión coronaria significativa. Los estudios de imagen y necropsia han identificado que las lesiones ateroscleróticas no son focales sino más bien generalizadas, y el desplazamiento de la lámina elástica externa y el crecimiento de la placa hacia la pared del vaso (remodelación positiva) ocultan en parte el verdadero tamaño de las lesiones con la angiografía convencional.

Las lesiones obstructivas significativas son aquellas con un grado de obstrucción > 70% o, en el caso de la enfermedad del tronco, > 50%; estas lesiones explican los casos de cardiopatía isquémica crónica, pero no los casos de síndromes coronarios agudos, que en su mayoría están originados en placas ligera o moderadamente obstructivas. Otro fenómeno que ocurre en el contexto de los síndromes coronarios agudos es el retardo del procedimiento intervencionista, ya que después de varios días de iniciado el cuadro clínico, el tratamiento anticoagulante, antiplaquetario y la fibrinólisis espontánea pueden eliminar el trombo, y cuando se realiza el cateterismo ya no se encuentra el sitio de ruptura o erosión, por lo que muchos de estos casos no son sometidos a angioplastia e implantación de *stent*.

## TRATAMIENTO

### Intervención coronaria percutánea/angioplastia primaria

El objetivo más importante es lograr la reperfusión rápida de la arteria, ya que cuanto más rápidamente se consiga este objetivo, mayores serán la supervivencia y la recuperación funcional. Esto se logra de dos formas: tratamiento fibrinolítico e intervención coronaria percutánea (ICP) (cuadro 14–10).

El tratamiento de reperfusión depende de la capacidad de realizar angioplastia o ICP primaria; se prefiere el tratamiento con angioplastia primaria si el tiempo

**Cuadro 14–10. Indicaciones de la intervención coronaria percutánea y los fibrinolíticos**

Cuadro clínico, elevación del ST persistente, BRIHH nuevo o presuntamente nuevo > 12 h (inicio del cuadro) I

Isquemia persistente por cuadro clínico y electrocardiograma > 12 h/< 24 h IIa

Cuadro clínico remitido, estabilidad hemodinámica y eléctrica > 12 h/< 24 h IIb

es menor de 120 min desde el primer contacto médico en pacientes que se presentan en un hospital con posibilidad de intervencionismo cardiaco (cuadro 14–11), y se prefiere el tratamiento con fibrinolíticos en menos de 30 min en pacientes que se presentan en un hospital sin hemodinámica cardiaca y que no se pueden transferir a un centro con hemodinámica para realizar una angioplastia primaria en menos de 90 min.

La literatura médica reciente aporta nueva información sobre las ventajas de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis, y el reto actual es el diseño y la aplicación de estrategias para derivar a los pacientes con IAM con elevación del ST desde hospitales secundarios hasta centros con angioplastia primaria las 24 h del día. El estudio *Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (ADINA-MIA-2)* demostró hace unos años que la estrategia de transferir a los pacientes desde centros sin hemodinámica cardiaca para la práctica de angioplastia primaria (las 24 h), realizada en condiciones muy eficientes, era mejor que la de practicar fibrinólisis *in situ* tras un seguimiento a 30 días.<sup>7</sup> En un reporte que muestra los resultados a tres años se sigue demostrando esta superioridad de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis (muerte, reinfarto o evento vascular cerebral, 21.1 vs. 27.7%, respectivamente;  $p = 0.007$ ). La experiencia danesa parece ser aplicable en otros sistemas de salud europeos, como el italiano, en el que la mortalidad hospitalaria y al año fue similar en un estudio en pacientes transferidos para angioplastia primaria y en pacientes atendidos directamente en hospitales con dicha posibilidad. En esta región italiana la distancia entre los centros secundarios y los hospitales con hemodinámica era de entre 12 y 57 km.<sup>8</sup> Sin embargo,

**Cuadro 14–11. Indicaciones de la intervención coronaria percutánea primaria y de rescate**

Tiempo puerta–balón menor de 2 h, en cualquier caso, < 90 min al contacto con 2 h de inicio del cuadro clínico con un infarto grande y bajo riesgo de sangrado. Ib

Choque cardiogénico. Ia

Contraindicación de fibrinólisis independientemente del tiempo de retardo. Ia

Intervención coronaria percutánea de rescate. Ib

Sin evidencia de reperfusión tras la fibrinólisis en pacientes con infartos grandes < 12 h IIa

en EUA, en un entorno rural aun con un sistema de transporte bien coordinado y protocolizado, los pacientes transferidos para angioplastia primaria tuvieron unos tiempos mucho más largos, y sólo 12% tuvieron un tiempo puerta (primer hospital)–balón < 90 min y 58%, < 120 min.<sup>9</sup> Está por demostrarse si con distancias superiores la pérdida de tiempo que el transporte conlleva justifica el traslado sistemático de los pacientes.

En este registro se muestra que cuando se indica un cateterismo con el objetivo de hacer una angioplastia de rescate, un retraso > 220 min en el procedimiento tiene un fuerte impacto en el pronóstico, pero cuando la indicación es por el concepto de tratamiento farmacoinvasivo (fibrinólisis y cateterismo sistemático a continuación), hay menos mortalidad cuanto más se retrasa la angioplastia respecto a la fibrinólisis (en general, más allá de tres horas).

### **ICP/angioplastia facilitada y de rescate**

La *American Heart Association* ha recomendado recientemente integrar en los sistemas sanitarios el ECG obtenido en la fase prehospitalaria. De esta forma, ante un diagnóstico de IAM con elevación del ST, se podría activar el destino rumbo al laboratorio de hemodinámica y evitar el paso por hospitales sin hemodinámica o la parada por los servicios de urgencia, para poder acortar los tiempos de reperfusión. Con esta estrategia ya se ha demostrado beneficio. En el área de Ottawa, Canadá, los pacientes atendidos por el sistema de ambulancias que fueron trasladados directamente a un hospital con hemodinámica tuvieron un tiempo hasta la reperfusión mucho menor que los trasladados desde hospitales sin hemodinámica. En esta área, el diagnóstico de IAM con elevación del ST era realizado por personal paramédico especialmente entrenado.

En la fase prehospitalaria o en el hospital en espera de la angioplastia primaria, la reperfusión facilitada con reteplasa más abciximab o simplemente abciximab no demostró beneficio sobre la administración de abciximab en la sala de hemodinámica. De acuerdo con los datos del estudio *Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events* (FINESSE) no hubo diferencias en la mortalidad precoz ni a los 90 días en los tres grupos, a pesar de que la angioplastia facilitada con reteplasa más abciximab logró una resolución precoz en la elevación del ST mayor que en los otros grupos. La indicación de angioplastia facilitada es IIa siempre que no se empleen dosis completas de fibrinolíticos, en cierto grupo de pacientes (alto riesgo, demora de la angioplastia primaria superior a 90 min, bajo riesgo de sangrado).

La indicación de angioplastia de rescate tras fibrinólisis sin criterios de reperfusión se recomienda en pacientes con choque cardiogénico de edad inferior a 75 años, con insuficiencia cardiaca severa o edema de pulmón, o con arritmias ven-

triculares con deterioro hemodinámico. En el resto la recomendación no es absoluta y pasa a ser IIa. La recomendación de cateterismo y angioplastia más allá de las 24 h de un infarto tratado con fibrinolíticos y criterios de reperfusión es IIb y no se recomienda la angioplastia de lesiones con oclusión total más allá de las 24 h del infarto.

### **Angioplastia/ICP complementaria (tras éxito por fibrinólisis)**

Este tópico es de los más interesantes en la actualidad. El estudio CARESS, otro estudio importante, demostró que si existía reperfusión después del fibrinolítico a los 60 a 90 min (resolución > 50 del ST, desaparición del dolor y arritmias de reperfusión), la persistencia de flujo TIMI bajo era aún significativa y la puntuación de perfusión tampoco era óptima. Se usó la estrategia de llevar a un grupo a ICP (después del fibrinolítico) y al grupo control (sólo fibrinolíticos) después de 3 a 24 h de la reperfusión, y se demostró que en el primer grupo los eventos clínicos adversos fueron menores de forma significativa; esto tal vez se deba a una mayor apertura del vaso, mayor perfusión, tratamiento del fenómeno de no reflujo y del fenómeno protrombótico temprano con la ICP complementaria. El registro francés de infarto del miocardio demostró que los pacientes tratados con fibrinólisis y que después (horas) son sometidos a intervencionismo coronario percutáneo tienen una supervivencia casi idéntica a la de los tratados con angioplastia primaria.<sup>10</sup> Existen tendencias de esta conducta en muchos hospitales y de acuerdo con las nuevas guías europeas de SICA con elevación del ST se recomienda la angioplastia complementaria (IIa) entre 3 y 24 h después de un tratamiento fibrinolítico exitoso.

### **Stent liberador de fármacos en el SICA ST**

En la intervención coronaria percutánea se ha estudiado recientemente el efecto benéfico de los *stents* liberadores de fármacos. La trombosis aguda y subaguda del *stent* es una preocupación importante y posiblemente una desventaja, por lo que su uso no es generalizado. En un análisis de siete ensayos importantes (BASKET-AMI, Di Lorenzo, HAAMU-STENT, PASSION, SESAMI, STRATEGY y el TYPHOON) de 2 476 pacientes con infarto y elevación del segmento ST, se comparó el uso de *stents* liberadores de fármacos (SLF) con el de *stents* convencionales (SC); el objetivo primario era la necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado. Si bien la tasa de trombosis, muerte y ECM a largo plazo es la misma, la necesidad de revascularización fue mayor en el grupo de SC con mayor morbilidad y costos. En el subanálisis de pacientes diabéticos (15.7%) este beneficio fue sustancialmente mayor; la reducción de reintervención fue de 56%.

Si bien se ha señalado que la trombosis *intrastent* es más frecuente en los pacientes diabéticos tratados con SLF, un análisis reciente de un estudio de cuatro años mostró que la incidencia de trombosis *intrastent* no difiere de forma significativa en el grupo de fármacos con SLF y SC.<sup>11</sup>

### ICP en el tronco no protegido

La lesión significativa del tronco de la coronaria izquierda (TCI) se encuentra en 1.5 a 7% de pacientes con síndromes coronarios agudos; la ausencia de circulación colateral complica aún más el pronóstico. Debido a la extensa área de riesgo coronario comprometida, estos casos se presentan a menudo con choque cardiogénico y arritmias ventriculares malignas, y de no ser tratados oportunamente la mortalidad es superior a 80%.<sup>12</sup> A pesar de que el tratamiento del tronco no protegido es la cirugía de revascularización coronaria, la mayoría de los hospitales no cuentan con la posibilidad de realizarla las 24 h del día; debido a ello, la angioplastia con implantación de *stents* medicados y guía por ultrasonido intravascular (IVUS) es una opción real en la actualidad e incluso ha desaparecido su clase III de las nuevas guías clínicas de intervencionismo percutáneo.

El estudio SHOCK comparó la cirugía de revascularización quirúrgica con la angioplastia y no reportó diferencias a corto y a mediano plazo en la mortalidad. En un estudio de 71 pacientes, 59% presentaron SICA ST y el resto SICA SEST. De éstos, 66% presentaron choque cardiogénico; de los pacientes con choque cardiogénico, 16% murieron en la sala de hemodinámica y 47% en la hospitalización. Sobrevivieron 39 pacientes asociados al beneficio de la terapia intervencionista. Los fracasos del tratamiento con la ICP del TCI se debieron al cierre abrupto del vaso y un porcentaje elevado de reestenosis; en este sentido los *stents* liberadores de fármacos han reducido estas complicaciones y en la actualidad el riesgo de trombosis subaguda del *stent* se reporta de menos de 1%.<sup>13</sup> El tronco de la arteria coronaria izquierda se divide en tres regiones: el ostium, la región media y la porción distal cercana a la bifurcación; esta última es la porción que más se obstruye en el proceso aterosclerótico, sobre todo en los troncos mayores de 1 cm. La enfermedad ostial es más frecuente en los troncos cortos (< 1 cm) y en el sexo femenino.

En la actualidad se discute mucho sobre el tratamiento ideal del tronco no protegido en el contexto de los síndromes coronarios agudos, pero los siguientes datos son útiles para decidir el tratamiento (cuadro 14–12).

### ICP y ultrasonido intravascular

El IVUS permite visualizar las arterias coronarias en un contexto más amplio y confiable. Es capaz de identificar las tres capas vasculares, las placas de ateroma

### Cuadro 14–12. Intervención coronaria percutánea vs. derivación aortocoronaria en lesiones del tronco coronario izquierdo

Factores que favorecen el tratamiento percutáneo
Lesiones ostiales o del segmento medio
Segmento distal aceptable para <i>stent</i> con FEVI conservada
Enfermedad del tronco aislada
Condiciones inestables hemodinámicas (infarto/choque cardiogénico)
Elevada comorbilidad o alto riesgo quirúrgico (edad avanzada, EPOC, poca esperanza de vida)
Factores que favorecen el tratamiento quirúrgico:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicación para el uso de antiagregantes plaquetarios</li> <li>• FEVI severamente deprimida</li> <li>• Lesiones largas, complejas</li> <li>• Anatomía difícil para colocar <i>stent</i> (calcificación severa, tortuosidad y oclusiones totales de arterias epicárdicas mayores)</li> </ul>

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

y sus características. Se puede determinar su contenido, que en el caso de material fibroso se observa más brillante que la adventicia, y si hay calcio éste es hiperecogénico. Las placas blandas o hipoecogénicas pueden contener necrosis, hemorragia intraplaca o abundante contenido lipídico. El IVUS identifica también lesiones agudas como la disección de la íntima, trombosis aguda en placas nativas y trombosis posterior a la colocación de un *stent*.

El IVUS permite realizar una mejor medición de la obstrucción coronaria, selecciona el adecuado tamaño de los *stents* y su adecuada implantación. El área libre de ateroma o placa se conoce como área luminal mínima; si esta área es mayor de 5.5 a 6 mm<sup>2</sup> en el tronco de la coronaria izquierda y > 4 mm<sup>2</sup> en el resto de las coronarias epicárdicas en sus segmentos proximales, la tasa de eventos cardíacos es baja. Tras la colocación del *stent* el área de corte transversal debe ser mayor de 7.5 mm o > 90% respecto al diámetro de referencia luminal distal o área luminal mínima.

## TRATAMIENTO ADJUNTO A LA ICP/ANGIOPLASTIA

### Inhibidores GPIIb/IIIa

El receptor GPIIb/IIIa es un miembro de las integrinas que se une al fibrinógeno, paso indispensable para la agregación plaquetaria. Debido a que la activación del receptor y la unión al fibrinógeno es el paso final de la agregación plaquetaria, la inhibición de estos receptores tiene un efecto mayor y más uniforme que otros antiagregantes plaquetarios sobre el proceso trombótico.

El abciximab es un anticuerpo monoclonal con un inicio de acción y vida media rápidos. El máximo de inhibición de los receptores GPIIb/IIIa es de 80% y se logra con este fármaco en las primeras dos horas; su efecto permanece efectivo hasta por 12 h más tras detener la infusión y desaparece aproximadamente a las 48 h. La eptifibatida y el tirofiban son péptidos sintéticos, tienen el mismo efecto y su inicio de acción es semejante al abciximab; en cambio su efecto desaparece de forma rápida al suspender su infusión. En el estudio ON TIME de pacientes con SICA ST se dividió a éstos en dos grupos, uno con terapia convencional más clopidogrel en carga de 600 mg y tirofiban en dosis altas contra el grupo control, que no recibió tirofiban. El grupo al que se agregó tirofiban tuvo tasas más bajas de ECM, menos revascularización del vaso tratado y menor frecuencia de segmento ST persistente, sin diferencias significativas en la presencia de sangrado mayor.<sup>14</sup>

En el contexto del SICA ST que será sometido a ICP primaria se deben administrar de forma temprana los inhibidores de glucoproteínas (IGP), el abciximab tiene indicación Ia y el tirofiban y ella eptifibatida Ib.

### **Inhibidores directos de la trombina**

La bivalirudina actúa sobre la trombina sin requerir el cofactor antitrombina III. En el estudio *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONTE-AMI) la anticoagulación con bivalirudina tuvo un efecto neto clínico superior a los 30 días comparada con la combinación de heparina y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, especialmente por una menor tasa de hemorragia, a pesar de un ligero incremento de trombosis del *stent* a las 24 h, aunque no a los 30 días. La evidencia se encuentra a favor del uso de bivalirudina como fármaco complementario de la angioplastia en el contexto de los síndromes coronarios agudos.

### **Fibrinolíticos**

La meta del tratamiento fibrinolítico es la rápida y completa restauración sostenida del flujo de la arteria ocluida. El subestudio GUSTO-1 demostró la correlación entre la permeabilidad de la arteria a los 90 min con reducción de la mortalidad al utilizar alteplasa en forma acelerada. Entre cinco y siete días después las fracciones de eyección fueron más altas, el volumen al final de la sístole más pequeño, menos zonas con alteraciones en la movilidad y mayor proporción de flujo TIMI 3. El ensayo GISSI-1 demostró una reducción de 51% en la mortalidad a los 21 días al usar estreptocinas en la primera hora del infarto. Por su parte,

**Cuadro 14–13. Indicaciones de fibrinolíticos****Clase I**

- Elevación del ST (mayor de 0.1 mV en dos o más derivaciones contiguas)
- Tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento 12 h o menos en < 75 años de edad
- Bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo con datos clínicos de IAM\*

**Clase IIa**

- Elevación del ST en pacientes de 75 años de edad o más

**Clase IIb**

- Elevación del ST con tiempo transcurrido al inicio del tratamiento de 12 a 24 h\*\*
- Presión arterial al ingreso > 180 mmHg sistólica o mayor de 110 mmHg diastólica (o ambas) con IAM de alto riesgo

**Clase III**

- Elevación del ST con tiempo transcurrido al inicio del tratamiento mayor de 24 h/desaparición del dolor isquémico
- Depresión del ST

\* El beneficio del tratamiento trombolítico es mayor cuando se utiliza en las primeras 6 h de inicio del dolor, en pacientes con IAM anterior, presión sistólica < 100, frecuencia cardiaca < 100. Se benefician de igual manera sólo el infarto inferior que se acompaña de datos de IAM del ventrículo derecho.

\*\* Si un paciente persiste con importante elevación del ST y dolor isquémico persistente, sugiere infarto viable y recuperable, por lo que puede usarse en casos seleccionados. IAM: infarto agudo del miocardio.

el ISIS–3 mostró una reducción de la mortalidad de 48, 44 y 20% a la hora, a las dos horas y más tarde, respectivamente.

Hay muchos factores para la elegibilidad del fibrinolítico. La edad es importante, ya que los pacientes de más de 75 años tienen mayor riesgo de hemorragia intracraneal. Se ha demostrado que la alteplasa es mejor que la estreptocinasa antes de los 85 años de edad. En México, la estreptocinasa es el fibrinolítico más ampliamente usado; su principal desventaja es que en pocos días se forman anticuerpos específicos que limitan su uso posterior. Existen otros fibrinolíticos con mayor selectividad por la fibrina, mayor resistencia a la inhibición del activador del plasminógeno, con menores efectos secundarios y mayores tasas de permeabilidad de la arteria (cuadros 14–13 a 14–15).

**TERAPIA COMPLEMENTARIA A LA ICP Y FIBRINÓLISIS****Antiagregantes plaquetarios****Aspirina®**

Previene la formación de tromboxano A2 al inhibir la ciclooxigenasa 1. Las dosis convencionales antiinflamatorias no proporcionan ventajas e incluso se asocian

**Cuadro 14–14. Contraindicaciones del uso de fibrinolíticos**

Absolutas	Relativas
Sangrado activo	Hipertensión severa descontrolada
Diátesis hemorrágica	Anticoagulantes orales con INR > 1.5
EVC hemorrágico previo o patología intracranial (demencia, EVC en un año previo)	Trauma mayor reciente
Cirugía o trauma craneal en 6 meses previos	Cirugía mayor reciente
Sangrado interno en 6 semanas previas	Embarazo o 1 semana posparto
Cirugía mayor, trauma o sangrado en 6 semanas previas	Punción vascular reciente no compresible
Dissección aórtica	Terapia láser reciente en la retina
	Choque cardiogénico
	Pancreatitis aguda
	Úlcera péptica activa
	Ataque isquémico transitorio en 6 meses previos
	Endocarditis infecciosa
	Tuberculosis pulmonar activa cavitada
	Enfermedad hepática avanzada
	Trombo intracardiaco
	Previa utilización de estreptocinasa

EVC: evento vascular cerebral.

con mayores efectos secundarios. Debido a un efecto tardío con las dosis bajas y las presentaciones entéricas se prefiere una dosis inicial de 160 a 325 mg de fórmulas no entéricas y posteriormente cualquier formulación en dosis de 75 a 325 mg, preferiblemente las dosis bajas.

Se asocia con una reducción de 50% de muerte e infarto no fatal comparado con placebo, por lo que tiene un valor incuestionable en el tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica y los síndromes coronarios agudos, así que se debe dar de forma indefinida a menos que haya contraindicaciones.

Debido a que los fibrinolíticos pueden formar microtrombos y liberan grandes cantidades de trombina libre, el uso de la Aspirina® es obligatorio. Con el estudio ISIS–2 se comprobó la eficacia de la Aspirina® al demostrar una reducción de 23% de la mortalidad. Su inicio de acción es rápido, por lo que es indicación clase I en dosis de 160 a 325 mg desde el primer día y posteriormente se utiliza de forma indefinida.

### Tineopiridinas

El clopidogrel es un fármaco que inhibe al receptor P2Y<sub>12</sub> en la superficie de las plaquetas; de esta forma se impide su unión con el ADP y por ende la activación subsecuente del receptor plaquetario GPIIb/IIIa. El estudio CURE de 12 562 pa-

Cuadro 14–15. Fibrinolíticos. Farmacodinamia/farmacocinética

Fibrinolíticos	Vida media (min)	Especificidad por la fibrina	Dosis	Permeabilidad de la arteria (90')
1. Estreptocinasa	23 a 29	–	1.5 millones (30')	+
2. Alteplasa	4 a 8	++	Bolo IV de 15 mg, 0.75 mg/kg durante 30 min seguido de 0.5 mg/kg IV durante 60 min, dosis total máxima: 100 mg	+++
3. Reteplasa	15	+	2 bolos 10UI c 30'	++++
4. Tenecteplasa	20	+++	0.5 mg/kg bolo 30 mg si < 60 kg 35 mg si 60 a 70 kg 40 mg si 70 a 80 kg 45 mg si 80 a 90 kg 50 mg si = 90 kg	+++

cientes que comparó el uso de la Aspirina® sola vs. la Aspirina® más clopidogrel demostró 20% más de reducción de los ECM y de la enfermedad vascular cerebral (EVC); a pesar de un incremento de los episodios de sangrado, el riesgo–beneficio es favorable para su uso. El estudio CHARISMA, en 15 603 pacientes evaluó en pacientes de alto riesgo el tratamiento a largo plazo (28 meses) con clopidogrel y Aspirina®; los resultados no demostraron reducciones significativas de los ECM, excepto en casos de muy alto riesgo, con isquemia recurrente a pesar de tratamiento médico. El beneficio de la terapia dual es evidente con la implantación de *stents*; en estos casos la duración de la terapia con clopidogrel se debe extender de 12 a 15 meses; con esta medida se ha observado una reducción de 27% de ECM.

La resistencia del clopidogrel, un fenómeno no muy infrecuente, puede disminuirse si se administra una carga de 300 o 600 mg antes del procedimiento, con lo cual también se logra un efecto en las primeras dos a tres horas.<sup>15</sup>

El prasugrel, el cangrelor y el ticagrelor se refieren más adelante en el texto de SICA SEST (cuadro 14–16).

### Heparina no fraccionada

La heparina es un glucosaminoglicano que al unirse a la antitrombina III condiciona cambios conformacionales en ésta, aumentando la inhibición sobre la trombina y el factor Xa, y finalmente disminuyendo la formación de nuevos trombos o el crecimiento de los ya existentes. En el contexto de los síndromes coronarios, la administración conjunta de la Aspirina® y la heparina no fraccio-

**Cuadro 14–16. Tratamiento antiplaquetario adjunto al fibrinolítico y a la intervención coronaria percutánea**

---

Sin tratamiento previo de Aspirina®. Dosis de Aspirina® no recubierta o soluble 160 a 325 mg en pacientes con implantación de *stent* metálico durante 1 mes y de *stent* farmacoactivo durante 3 a 6 meses, para luego continuar con dosis de 75 a 162 mg/día indefinidamente ≤ 75 años de edad. Dosis de carga de clopidogrel oral 300 mg, preferible 600 mg. I  
Dosis de carga de prasugrel oral 60 mg. Si ICP. I  
> 75 años de edad. Iniciar con dosis de mantenimiento de clopidogrel 75 mg por 15 meses  
Dosis de mantenimiento de prasugrel 10 mg por 15 meses si hay ICP  
En pacientes no reperfundidos no es necesaria la carga de clopidogrel. IIa

---

nada redujo el riesgo de ECM en 33% más que con la Aspirina® sola. La heparina no fraccionada tiene tres principales desventajas frente a la heparina fraccionada:

1. Su unión a células y proteínas del plasma, que afecta su biodisponibilidad y por lo tanto la variabilidad en sus efectos.
2. Consecuencia de la primera, es la necesaria determinación periódica del tiempo parcial de tromboplastina (TPT).
3. Resistencia a la heparina, mediada por la desintegración de ésta por el factor 4 plaquetario; aunque esto ocurre a un nivel bajo puede contribuir a esta variabilidad. Actualmente las dosis necesarias para alcanzar una meta en segundos del TPT (50 a 70) es un bolo de 60 U/kg y continuar con 12 U/kg/h durante dos días.

**Heparinas de bajo peso molecular**

Son fragmentos de 18 sacáridos o menos de la heparina original, con una capacidad mayor para inactivar principalmente al factor Xa y de forma directa e indirecta (a través del factor Xa) a la trombina. El complejo protrombinasa es aún más importante para la generación o formación de trombos. La heparina fraccionada tiene sobre este complejo un efecto 2.4 veces mayor que la inhibición de la trombina, por lo que a diferencia de las heparinas no fraccionadas con un efecto equivalente, tienen un mayor poder anticoagulante. Estas heparinas no afectan al TPT y por mejor biodisponibilidad no necesitan monitoreo de tiempos de coagulación. La evidencia hasta el momento indica que la enoxaparina muestra ventajas sobre el resto de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) al reducir en mayor grado los episodios de infartos no fatales. Dos estudios han comparado la enoxaparina en dosis de 1 mg/kg dos veces al día con la heparina no fraccionada administradas hasta por ocho días; estos estudios demostraron una reducción significativa a favor de la enoxaparina en los puntos finales de ECM: el ESSENCE demostró una reducción de 16.2% a un año de seguimiento y el TIMI 11B una

**Cuadro 14–17. Antitrombóticos y reperfusión**


---

<p>Si se administró alteplasa, reteplasa y tenecteplasa: &lt; 75 años de edad/creatinina = 2.5 mg/dL en hombres y &lt; 2 mg/dL en mujeres. Enoxaparina en bolo IV de 30 mg; a los 15 min 1 mg/kg SC por 8 días o al alta del paciente. No superar los 100 mg/12 h. la</p> <p>&gt; 75 años de edad/creatinina &gt; 2.5 mg/dL en hombres y &gt; 2 mg/dL en mujeres. Sin bolo IV. 75 mg/kg SC cada 12 h, máximo 75 mg/12 h. la Si la función renal es menor de 30 mL/min, la administración subcutánea es cada 24 h</p> <p>Opcional. Si sólo se cuenta con heparinas no fraccionadas, dar heparina en bolo IV de 60 U/kg máximo 4 000 U y continuar una infusión de 12 U/kg máximo 1 000 U/h 24 a 48 h. Mantener un TPT de 50 a 70 seg con controles a las 3, 6, 12 y 24 h, por medio del esquema de Raschke</p> <p>Si se administró estreptocinasa: fondaparinux 2.5 mg IV. A las 24 h continuar con dosis subcutánea 2.5 mg/24 h hasta el alta o máximo 8 días. Ila</p> <p>Si no se cuenta con fondaparinux: administrar enoxaparina o heparina no fraccionada de forma semejante a los tratados con tenecteplasa</p>
--

---

de 12.3% a 43 días. En el estudio SYNERGY de pacientes de alto riesgo sometidos a intervencionismo coronario, la administración conjunta de antiagregantes plaquetarios, enoxaparina e inhibidores GPIIb/IIIa, mostró mayores tasas de sangrado que la terapia triple con heparina no fraccionada, por lo que hasta el momento, si se planea intervencionismo coronario con inhibidores GPIIb/IIIa y en el caso de posible cirugía de revascularización coronaria en un lapso menor de 24 h, se prefiere el empleo de heparinas no fraccionadas o bivalirudina (cuadro 14–17).

**Tratamiento antirremodelación****β bloqueadores**

Deben usarse en las primeras horas, ya que limitan el tamaño del infarto, mejoran el dolor al reducir la demanda de oxígeno y por lo tanto la isquemia. Las contraindicaciones para su uso son insuficiencia cardíaca congestiva (estertores > 10 cm por arriba del diafragma), Killip Kimball II o más, presión sistólica menor de 90, frecuencia cardíaca menor de 60 o bloqueo cardíaco de primer grado o mayor. El tratamiento se inicia con fármacos con el tartrato de metoprolol oral en dosis de 50 mg cada seis horas por dos días y posteriormente 100 mg oral cada 12 h.

En México no se cuenta con bloqueadores IV, excepto el esmolol, pero se sabe en la actualidad que estos fármacos no pueden usarse por vía intravenosa en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca, evidencia de bajo gasto cardíaco, cuando existe riesgo de choque cardiogénico y otras contraindicaciones relativas para su uso.

## Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina–antagonistas del receptor de angiotensina II

A pesar de que la mortalidad del IAM con elevación del segmento ST ha disminuido notablemente en los últimos años a consecuencia de una mayor y más precoz administración de estrategias de reperfusión, la aparición de insuficiencia cardiaca en el contexto de un remodelado ventricular adverso sigue siendo frecuente y es la principal causa de muerte en estos pacientes. Debe recalcar esta realidad, ya que aunque se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los  $\beta$  bloqueadores han mostrado que previenen el remodelado ventricular adverso, estos fármacos siguen siendo infrutilizados en México y en otros países.

Los IECAs y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) tienen un impacto favorable sobre el remodelado ventricular, mejoría en la hemodinámica y reducción del grado y la frecuencia de la insuficiencia cardiaca.

Este beneficio es mayor en pacientes con antecedentes de infarto, infarto en la cara anterior, insuficiencia cardiaca y taquicardia. Los ensayos SAVE, HEART, AIRE y CHARM han demostrado un efecto aditivo al tratamiento trombolítico, ácido acetilsalicílico y  $\beta$  bloqueadores. El tratamiento se inicia en las primeras 24 h y deberá continuarse indefinidamente. Las contraindicaciones para su uso incluyen hipotensión (con precarga normal), hipersensibilidad conocida y embarazo. Los ARA II se indican si hay intolerancia o contraindicaciones con los IECAs.

### Medidas generales

Se indica reposo absoluto por lo menos 12 h si no hay compromiso hemodinámico; se debe internar al paciente de preferencia en un lugar tranquilo, ayuno en las primeras 12 h y posteriormente dar una dieta rica en potasio, magnesio y fibra y baja en sodio. Es necesario el clonazepam u otro ansiolítico para tratar la ansiedad; si hay *delirium*, haloperidol en dosis de 2 a 10 mg de acuerdo con el grado de agitación. Se deben emplear medidas para evitar la constipación. En casos de infarto del ventrículo derecho se contraindica la terapia vasodilatadora y con diuréticos; si hay hipotensión arterial, es fundamental la expansión con cristaloides y la principal medida terapéutica es la ICP.

### Oxígeno

El oxígeno suplementario puede limitar el daño isquémico. La mayoría de los pacientes inicialmente tienen hipoxemia. Su uso se generaliza al inicio, pero es cla-

se I cuando existe edema pulmonar y saturación < 90%, es IIa si se utiliza de rutina en las primeras dos a tres horas y IIb después de este tiempo.

### **Analgésicos**

La morfina es el medicamento ideal para disminuir el dolor; la dosis inicial es de 4 a 8 mg y posteriormente 2 a 8 mg/5 a 15 min. Este fármaco se asocia con hipotensión sobre todo si se ha utilizado nitroglicerina, por lo que si esto ocurre se debe elevar las piernas del paciente y administrarle atropina en dosis de 0.5 a 1.5 mg. Otros efectos son depresión respiratoria y vómito severo, que pueden ser tratados con naloxona en dosis de 0.1 a 0.2 mg cada 15 min y fenotiazinas, respectivamente.

### **Nitroglicerina**

Es una indicación clase I en las primeras 24 a 48 h cuando existe insuficiencia cardíaca, infarto anterior extenso, isquemia persistente e hipertensión. Puede usarse también si existe isquemia recurrente o edema pulmonar persistente por más de 48 h. Si no existen estas condiciones su uso es clase IIb, sobre todo después de 48 h con infarto grande complicado. No debe emplearse si se sospecha que existe un infarto inferior o del ventrículo derecho. Su empleo es delicado, ya que de forma súbita puede provocar hipotensión o bradicardia severa, la cual se revierte con atropina. La nitroglicerina se inicia con una primera dosis de 0.25 µg/kg/min en aumento cada cinco minutos hasta que se observe un descenso de la presión sistólica  $\geq$  30 mmHg o hasta que ésta descienda a menos de 90 mmHg.

### **Magnesio**

Los ensayos han sido contradictorios, pero algunos metaanálisis y el ensayo LIMIT-2 han demostrado que su administración antes o junto al tratamiento con fibrinolíticos reduce hasta 24% la mortalidad; asimismo, se ha demostrado que reduce el tamaño del infarto y la frecuencia del miocardio aturdido. Por otro lado, el magnesio está indicado cuando hay hipomagnesemia o *torsades des pointes*; en este contexto se administra en bolos de 1 a 2 g/5 min.

### **Glucosa–insulina–potasio**

La infusión de glucosa–insulina–potasio en el IAM con elevación del segmento ST no redujo la mortalidad a los seis meses en el estudio *Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-6)*. El análisis combinado con los datos de otro ensayo previo tampoco observó beneficio e incluso indicó un posible efecto deletéreo precoz, probablemente relacionado con la ma-

por incidencia de hiperglucemia, hiperpotasemia y exceso de líquidos en los pacientes tratados.<sup>16</sup>

## **Estabilización de la placa**

### **Estatinas/IECAs**

Como un aspecto importante que involucra el tratamiento hay que recalcar los cambios cualitativos de las estatinas y de los inhibidores de la ECA. Las estatinas tienen función antiinflamatoria: reducen el número de células inflamatorias (macrófagos) disminuyen enzimas, como la metaloproteinasa de la matriz-1, del factor tisular, VIIa y X. Incrementan el nivel de colágeno en la placa (contrario al interferón gamma). Se ha demostrado también reducción de la expresión de moléculas de adhesión, como el VCAM-1, y menos microvasos en la íntima. Cuando existe disrupción de la placa, la liberación de mediadores y la hemorragia local que favorece la expansión de la placa son atenuadas por las estatinas. Se especula también un posible efecto sobre la proliferación de las células de músculo liso. Los inhibidores de la ECA han demostrado una importante reducción en la mortalidad relacionada con el IAM, se cree que por efectos antagónicos contra las funciones de la angiotensina II (aumento de la IL-6, de la proteína 1 quimioatrayente de macrófagos, reducción de los niveles de citocinas a través de la inactivación del factor nuclear  $\kappa$ B, incremento de la producción de radicales libres y del inhibidor del activador tisular del plasminógeno). También incrementa la bradicinina que favorece el aumento del óxido nítrico y con ello la vasodilatación arterial. Por los datos referidos en la fisiopatología, representa uno de los avances más importantes en el tratamiento del IAM. Se inicia en las primeras horas, ya que su efecto estabilizador de la placa comienza con rapidez. Los estudios observacionales han demostrado que la mortalidad a seis meses se reduce de manera significativa en los pacientes que a su egreso son manejados con estatinas.

Si un paciente está tomando estatinas y se lo compara con otros pacientes a quienes se les suspende este tratamiento durante el infarto, se observa una reducción importante en el primer grupo de reinfarto no fatal y muerte.

## **COMPLICACIONES MECÁNICAS Y ELÉCTRICAS DEL SICA ST**

### **Choque cardiogénico**

Se define como un estado de presión sistólica  $< 80$  mmHg de forma persistente ( $> 30$  min), asociado a un índice cardiaco menor de  $1.8$  L/min/m<sup>2</sup> y cuña menor de  $18$  mmHg.

## Epidemiología y etiología

Se presenta en 2.7% de los pacientes con SICA SEST y en 7% de los SICA ST con afección extensa de la pared anterior del ventrículo izquierdo (VI). La mortalidad alcanza hasta 80% en casos de choque cardiogénico con lesión del tronco de la coronaria izquierda y en la mitad de los casos ocurre en las primeras 10 h. La principal causa de choque cardiogénico es la disfunción severa del ventrículo izquierdo (80%); esta disfunción suele ocurrir en el contexto de un infarto anterior del VI que involucra > 40% del ventrículo y sobre todo cuando ha existido un infarto previo en el mismo territorio o en algún otro.

En el estudio SHOCK se atribuyó la causa del choque en 74% de los casos a disfunción ventricular izquierda, en 8.3% a insuficiencia mitral aguda, en 5% a ruptura del *septum* interventricular, en 3% a infarto del ventrículo derecho, en 1.7% a taponamiento y en 8% a otras causas. Dicho estudio mostró enfermedad de tres vasos en 53% de los casos y lesión de tronco en 15%; la arteria descendente anterior (DA) fue la arteria responsable del infarto en 41% del total. El miocardio hibernante por isquemia crónica y el miocardio aturdido tras un infarto son áreas vulnerables a otro episodio de isquemia agudo y hacen más extensa el área incapaz de generar adecuada contractilidad.

## Revascularización en pacientes con choque cardiogénico

Tras iniciar las medidas de estabilización hemodinámica, si no se había hecho, se debe proceder a realizar cateterismo coronario a fin de determinar la opción de tratamiento más adecuada. Este tratamiento es imperativo ya que, de no realizarse, la isquemia persistente por un vaso no tratado y la hipotensión severa por el estado de choque podrían provocar isquemia en el territorio de otras arterias; esto acentúa la falla ventricular y se establece un círculo vicioso con un desenlace por lo general fatal. En el estudio SHOCK el brazo tratado con revascularización (ICP) mostró a 30 días una reducción de la mortalidad 10% menor (en promedio) que en el grupo tratado con tratamiento médico óptimo (incluido el balón de contrapulsación); de acuerdo con el estudio este resultado no mostró significancia estadística, aunque la mortalidad a seis meses sí mostró resultados de mayor peso, sobre todo en los pacientes menores de 75 años de edad con infarto previo y en aquellos tratados de forma temprana (< 6 h de inicio del SICA ST).

## Estados hemodinámicos

De acuerdo con la clasificación de Forrester se establecen diferentes estados hemodinámicos a partir del índice cardiaco en límite de 2.2 L/min/m<sup>2</sup> y la presión

telediastólica o en cuña mayor de 20 mmHg. Si bien puede haber condiciones clínicas que podrían obstaculizar el clasificar a los pacientes con estas simples determinaciones, aún siguen siendo la guía más útil.

### **Hipovolemia**

En el contexto de una enfermedad crítica cardíaca la hipovolemia no tratada puede alterar significativamente el estado hemodinámico. La hipovolemia es difícil de determinar en etapas iniciales; el monitoreo hemodinámico puede estimar la hipovolemia al determinar una presión de llenado del VI o cuña con el catéter de Swan–Ganz o por Doppler tisular (relación E/E') con valores menores de 8 mmHg; sin embargo, la disfunción ventricular grave puede elevar la presión telediastólica a valores mayores de 8 mmHg en presencia de hipovolemia, pero no a presiones superiores a 20 mmHg, en cuyo caso habría hipervolemia. La corrección del hematócrito a 30 y la administración de líquidos para normalizar la presión telediastólica pueden ser una medida suficiente para mantener la presión arterial al corregir la hipovolemia.

### **Hiperdinamia**

El aumento de la frecuencia cardíaca puede explicarse por hipovolemia, ansiedad, fiebre, anemia, hipertiroidismo, etc. Si la función ventricular está conservada, el aumento del cronotropismo puede ser deletéreo, aumentar la demanda de oxígeno, disminuir las presiones de llenado y favorecer las arritmias, lo que puede culminar en mayor isquemia y falla ventricular. La corrección de estas medidas es básica en el tratamiento de los SICA.

### **Hipodinamia**

La disfunción ventricular aguda explicada por zonas de infarto, isquemia, aturdimiento e hibernación se expresa como un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda; la presión en cuña será mayor de 20 mmHg y los datos clínicos y radiográficos mostrarán congestión pulmonar e hipoxemia. Si el estado hipodinámico es severo, el índice cardíaco cae y se manifestará como un cuadro de choque cardiogénico.

## **TRATAMIENTO DEL CHOQUE CARDIOGÉNICO**

### **Reducción de la precarga**

Los diuréticos de ASA son el tratamiento inicial de pacientes con hipervolemia o cuña superior a 24 mmHg (o ambas). La reducción de la presión de llenado dis-

minuye el consumo miocárdico ( $MVO_2$ ) y puede aumentar de forma indirecta el gasto cardíaco. El efecto de los diuréticos de ASA se logra desde los primeros 15 min y de no disminuir la presión en cuña a niveles menores de 20 mmHg se deberá repetir las dosis cada tres a cuatro horas. Un efecto más pronunciado implica la disminución de los intervalos o la dosis establecida, que inicialmente se estima de 1 mg/kg de peso; posteriormente las dosis se pueden ajustar en rangos de 10 a 40 mg.

### **Reducción de la poscarga**

La disminución de las resistencias sistémicas disminuye la poscarga, por lo tanto disminuye el  $MVO_2$  en pacientes hipertensos, con obstrucción de tracto de salida (efecto Venturi en pacientes con infartos que conservan la movilidad septal) y complicaciones mecánicas del infarto. La reducción de la presión arterial con agentes vasodilatadores es fundamental.

### **Vasodilatadores**

#### **Nitroglicerina/nitroprusiato**

Las dosis iniciales de nitroglicerina son de 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y se incrementan cada cinco min a razón de 0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o en promedio 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  hasta la dosis máxima de 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ , con el fin de mejorar los parámetros hemodinámicos y el cuadro sintomático, y evitar la reducción de la presión sistólica a menos de 90 mmHg. El nitroprusiato solo se utiliza en el contexto de SICA exacerbado por una crisis hipertensiva y por lo tanto se requerirá una reducción urgente de la presión arterial sistémica. Las dosis son similares a las de la nitroglicerina con una dosis máxima de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

#### **Inotrópicos y vasopresores**

En el estado hipodinámico (índice cardíaco o IC  $< 2.2 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) y si existen complicaciones mecánicas del infarto se debe indicar el tratamiento con inotrópicos. La meta es mantener una presión en cuña menor de 24 mmHg, en promedio 18 a 20 mmHg, y aumentar el IC.

La dopamina es un agente vasopresor e inotrópico que por tener ambas propiedades es uno de los primeros agentes de elección; su efecto cronotrópico o dosis  $\beta$  se inicia a los 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . En pacientes delgados su aclaramiento plasmático es errática y sus efectos también son impredecibles. La dobutamina tiene efectos  $\alpha$

y  $\beta$  adrenérgicos, por lo que además de su poder inotrópico tiene un efecto vasodilatador periférico. El efecto inotrópico es similar en la dopamina y la dobutamina, pero esta última tiene menos efecto cronotrópico. Las dosis iniciales son de 2 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta una dosis máxima de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Estos dos medicamentos pueden ser usados de forma conjunta, evitando así el efecto vasodilatador de la dobutamina, pero la frecuencia no debe sobrepasar los 110 latidos/min; hay que ir disminuyendo la dosis para obtener adecuados parámetros hemodinámicos sin aumentar excesivamente la frecuencia cardiaca. Si las resistencias vasculares son normales o elevadas, el efecto inotrópico y alfa es preponderante y puede producir un aumento de la presión arterial, del gasto cardiaco y, de forma indirecta, reducción de las resistencias vasculares pulmonares. Si hay hipovolemia o la presión tiende a ser baja, el efecto predominante puede ser el  $\beta_2$  y acentuar la hipotensión; en este contexto debe combinarse con fármacos vasoconstrictores.

La norepinefrina es un agonista de receptores adrenérgicos con efecto preponderante sobre los receptores alfa 1, lo que genera vasoconstricción, por ello se utiliza para mantener una adecuada presión sistémica. En pacientes con choque cardiogénico e hipotensión arterial o resistencias sistémicas disminuidas ( $< 1\ 800$  dinas/seg/cm<sup>2</sup>) se inicia con dosis de 0.02 a 0.04  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta una dosis máxima de 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Tras suspender el medicamento su efecto puede durar hasta cuatro minutos. Su efecto benéfico más importante es el incremento de la presión diastólica y por lo tanto mejora el gradiente de perfusión coronaria; además, tiene efecto  $\beta_1$ , por lo que aumenta el inotropismo y el cronotropismo. La desventaja relativa es el incremento del consumo miocárdico de oxígeno; el trabajo ventricular y sus efectos vasopresores pueden condicionar isquemia tisular.

La milrinona es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III, lo cual condiciona un aumento del AMP-cíclico intracelular y en consecuencia del calcio, generando aumento de la contractilidad (inotrópico+) y a nivel periférico vasodilatación, con lo que disminuyen las resistencias vasculares periféricas y mejora el trabajo cardiaco. Su perfil hemodinámico es especial también en este contexto, ya que reduce la poscarga y, a diferencia de la dopamina y la dobutamina, tiene un mínimo efecto cronotrópico y arritmogénico. La dosis de la milrinona en bolo es de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en 10 min y posteriormente se sigue con una dosis de 0.375 a 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Su vida media es de 4 h, por lo que su efecto puede persistir por este tiempo al suspenderse la infusión continua.

El levosimendan es un fármaco que provoca cambios conformacionales en la troponina C aumentando la sensibilización del aparato contráctil al calcio sin un aumento del consumo de energía; inhibe también la fosfodiesterasa, incrementando el calcio intracelular y favorece la vasodilatación arterial periférica por medio de la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP. El efecto combinado es una reducción de la poscarga y el trabajo ventricular, y un aumento de la contractilidad sin un incremento significativo del inotropismo.

Una de las alteraciones primarias que ocurren en las zonas de aturdimiento cardíaco es la disminución de la apertura de los canales de potasio dependientes de trifosfato de adenosina (KATP), cuya activación permite el reflujo de potasio, la hiperpolarización de la membrana, la reducción del influjo de calcio y el acortamiento de la duración del potencial de acción transmembrana. La apertura de estos canales permite mejorar la función de las células cardíacas aturcidas y explicar una buena respuesta inotrópica con el levosimendan. A pesar de lo atractivo que resulta el fármaco en el contexto del choque cardiogénico y el SICA, no hay estudios grandes que hayan mostrado hasta la fecha resultados favorables en cuanto a mortalidad.

En experiencia del autor, el uso de levosimendan en pacientes con choque cardiogénico asociado a un vasopresor aumenta de forma más sostenida y rápida el índice cardíaco y reduce de igual forma la presión telediastólica, la presión pulmonar y las resistencias sistémicas y pulmonares.

El levosimendan intravenoso se administra en una dosis de carga de 12 a 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguida de 0.1 a 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 24 h. Se debe vigilar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por nueve días más tras suspender la infusión debido a los efectos residuales de su metabolito.

### **Inhibidores del óxido nítrico**

A pesar de las respuestas favorables con los inhibidores del óxido nítrico su empleo en la práctica aún es limitado. En los estados de choque se desencadena la respuesta inflamatoria con generación de óxido nítrico y peroxinitrito; estas sustancias perpetúan el aturdimiento miocárdico, acentúan la vasodilatación periférica y explican una proporción significativa de los estados de choque refractarios a tratamientos convencionales. De acuerdo con estudios pequeños, la administración de N-monometil-L-arginina en pacientes con choque refractario mejora de forma significativa la presión arterial, el gasto urinario y sobre todo la mortalidad. Los estudios multicéntricos SHOCK II y TRIUMPH evaluaron los efectos de este fármaco con el nombre genérico de acetato de tilarginina en el contexto del choque cardiogénico persistente (> 1 h) posterior a un infarto del miocardio tras recibir tratamiento de reperfusión. En el segundo estudio, el más grande con 658 pacientes, comparando con placebo la dosis en bolo de 1.0 mg/kg IV y posteriormente de 1.0 mg/kg/h por cinco horas, no se confirmó este beneficio, no hubo diferencia entre los grupos en el criterio principal de valoración ni la mortalidad a 30 días (48% con tilarginina frente a 42% con placebo; riesgo relativo [RR] = 1.14;  $p = 0.24$ ) ni tampoco a seis meses (58 vs. 59%;  $p = 0.80$ ). La incidencia de insuficiencia cardíaca a 30 días fue de 48% en el grupo de tilarginina y de 51% en el grupo de placebo ( $p = 0.51$ ), y la recidiva de IAM fue de 4.0 y 3.9%, respectivamente ( $p = 0.95$ ). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de resolución del

choque (66 vs. 61%;  $p = 0.31$ ) ni en la duración del choque (mediana de 156 h con tilarginina frente a 190 h con placebo;  $p = 0.16$ ). El cambio en la PAS a las dos horas fue mayor en el grupo de tilarginina vs. el de placebo (aumento de 12.0/5.0 vs. 7.0/1.0 mmHg).

### **Balón de contrapulsación**

El balón de contrapulsación está indicado en el choque cardiogénico; el estado hipodinámico y la elevación severa de la presión en cuña ( $> 24$  mmHg) si la respuesta al tratamiento farmacológico previo no es satisfactoria. El uso del balón de contrapulsación ha demostrado beneficio y tiene indicación clase I en el paciente con síndrome coronario agudo, en quien se planea ICP y tiene tratamiento óptimo (IGP, tienopiridinas, heparina, nitratos, Aspirina<sup>®</sup>, etc.), con persistencia de dolor o inestabilidad hemodinámica y eléctrica.

### **Reinfarto y angina posinfarto**

La angina posinfarto es una complicación frecuente en los SICA. Sin tratamiento de revascularización vuelve a obstruirse la arteria responsable del evento inicialmente reabierto por la trombólisis espontánea; en el caso de pacientes tratados con ICP el proceso trombótico activo a pesar del tratamiento provoca trombosis aguda del *stent*.

Las manifestaciones clínicas similares orientan al diagnóstico, ya que los cambios electrocardiográficos y enzimáticos que no han regresado a la normalidad en las primeras 24 h no pueden diferenciar entre el primero y el segundo cuadro isquémico.

Pasadas estas horas, la regresión eléctrica y enzimática permite identificar nuevos cuadros de isquemia aguda, por nuevos cambios electrocardiográficos y repunte en los niveles séricos de las enzimas cardiacas específicas (troponinas y CK MB).

Las complicaciones durante la ICP, como la disección y la trombosis intracoronaria, implican un riesgo elevado de reinfarto. La extensión del daño miocárdico por un reinfarto aumenta la disfunción ventricular y, por lo tanto, la mortalidad aumenta de dos a cuatro veces.

En este contexto, una nueva elevación del ST y dolor persistente, el paciente debe ser llevado nuevamente a sala de hemodinamia para ICP; de no tener esta opción se le debe administrar trombolíticos.

Si se empleó estreptocinasa, se puede utilizar de nuevo si no han pasado cinco días, tiempo en que se formarán anticuerpos. Si los cambios electrocardiográficos son sólo descenso del ST o alteraciones de la T, con o sin elevación enzimática se debe llevar a ICP y manejar como SICA SEST de alto riesgo.

### Derrame pericárdico. Pericarditis

El derrame pericárdico puede no ser una complicación del infarto porque es muy frecuente (60% de los casos) y por lo general no tiene implicaciones hemodinámicas. La consideración de tratamiento sólo se aplica en los casos usualmente asociados a ruptura ventricular y que condicionan tamponade, situaciones poco frecuentes. Si el derrame es grande, se debe discontinuar la anticoagulación; si es estrictamente indispensable (ICP) debe vigilarse clínica y ecocardiográficamente por el riesgo de hemopericardio.

Por el contrario, la pericarditis es un hallazgo menos frecuente pero que requiere mayor acuciosidad clínica, principalmente para diferenciar entre pericarditis e isquemia recurrente. La persistencia del dolor, el incremento con la inspiración, la irradiación al trapecio y la presencia del frote pericárdico ayudan al diagnóstico. El dolor de la pericarditis puede manifestarse en las primeras 48 h y aparecer de forma tardía (hasta seis semanas). Si el dolor aparece de forma tardía, asociado a actividad inflamatoria (fiebre, malestar general, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación glomerular), se estará en el contexto de un síndrome de Dressler, el cual se asocia con actividad autoinmunitaria cardíaca. El dolor en ambos casos cede con analgésicos comunes, pero por el riesgo de ruptura ventricular se prefiere la Aspirina® en dosis de 500 cada cuatro a seis horas.

### TROMBO MURAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La formación del trombo mural del ventrículo izquierdo ocurre en 30% de los casos cuando el infarto es anterior y en 5% cuando es de otra localización. Antes de la era trombolítica la incidencia de esta complicación era de 40%, actualmente es de 5 a 20%. Se proponen dos teorías para su formación:

1. La cinética de flujo, la cual señala que la alteración del flujo sanguíneo y la estasis en las zonas discinéticas y sobre todo acinéticas o aneurismáticas favorecen la formación del trombo.
2. La inflamatoria, en la cual el proceso inflamatorio en el endocardio condiciona un aumento de las sustancias procoagulantes y de la expresión del factor tisular; esta teoría menos aceptada no puede explicar aquellos trombos que se forman en la pared septal del ventrículo derecho en infartos del *septum* por oclusión de la descendente anterior.

Los trombos que se desarrollan en las primeras 48 a 72 h del infarto se asocian con un escaso pronóstico a corto plazo, pero no por el tromboembolismo, sino

más bien porque los trombos tempranos se asocian con un mayor tamaño del infarto y una mayor frecuencia de complicaciones mecánicas y eléctricas. Aunque el trombo se adhiere a la pared mural, pequeñas porciones suelen desprenderse y producir embolismo sistémico en 10% de los casos. En un estudio de 186 pacientes con infarto con elevación del segmento ST (a 93% de los cuales se les realizó revascularización coronaria percutánea [ACTP]), Kayak D y col. reportaron una reducción notable de la incidencia de trombo en los tratados con revascularización vs. los tratados con terapia conservadora: en el infarto anterior 17 vs. 38% y en los no anteriores 3 vs. 17%, respectivamente. Por su parte Osherov AB y col. compararon la incidencia de trombo ventricular izquierdo en tres grupos: los tratados con ACTP, los trombolíticos y los de terapia conservadora. La incidencia fue de 7.1% de 297 pacientes en el primer grupo, de 7.8% de 128 pacientes en el segundo grupo y de 4.1% de 217 pacientes en el tercer grupo; esta diferencia no tuvo significado estadístico. Tres variables independientes se asociaron con un riesgo mayor de trombo mural:

1. Tabaquismo.
2. Fracción de eyección baja.
3. Presencia de insuficiencia mitral de moderada a severa.

Yasaka y col. señalan que otro de los posibles factores que favorecen la formación del trombo es la deshidratación, demostrada por un balance de agua negativo y observada en estados de privación de agua o con el uso de diuréticos. La mayoría de los estudios observacionales señalan que el beneficio de la terapia trombolítica es debido a una reducción de la extensión del daño miocárdico; el mismo principio se observa para la ACTP por el simple hecho de reducir la estasis de flujo sanguíneo.

En un metaanálisis de estudios observacionales el tratamiento combinado con anticoagulantes orales y heparina fue mejor que el empleo aislado de los mismos para reducir la incidencia de embolismo cerebral. Las actuales guías de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* señalan que en el contexto de enfermedad embolígena (como fibrilación auricular, aneurisma o un segmento acinético del miocardio y la presencia de un trombo mural) se debe anticoagular con anticoagulantes orales de tres a seis meses con la finalidad de mantener un INR de 2 a 3.

Como parte del manejo del síndrome coronario agudo, la enoxaparina en dosis altas o la heparina no fraccionada intravenosa reducen la frecuencia de trombos murales en 50% de los casos, pero no son contundentes para reducir el riesgo de embolismo de los ya formados. Los trombolíticos se asocian con una reducción de la frecuencia de trombo mural y aumentan las características del trombo que implican menor riesgo de embolismo, como menor tamaño y menos protuberancia. La meta del tratamiento inicial consiste en anticoagular con heparina elevan-

do el TPT de 50 a 70 seg seguido inmediatamente de anticoagulación oral por tres a seis meses en las siguientes situaciones:

1. Un evento embólico ha ocurrido.
2. El paciente tiene un área grande de infarto anterior con o sin trombo visualizado por ecocardiografía.

La Aspirina® y el clopidogrel no afectan el tamaño del trombo, pero previenen la agregación plaquetaria futura y los eventos cerebrales recurrentes.

## **RUPTURA DE LA PARED LIBRE DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

Ésta es una complicación poco frecuente, se presenta en alrededor de 1% del total de infartos y cerca de la mitad de los casos fallecen antes de llegar al hospital. Las rupturas ocurren en la primera semana en la mayoría de los casos y sobre todo en las primeras horas. Esta complicación se observa con más frecuencia en mujeres, en pacientes mayores de 65 años de edad y en el contexto de un infarto transmural agudo relacionado con la oclusión total de un vaso, principalmente el territorio de la descendente anterior (DA). Los casos de muerte extrahospitalaria suelen deberse a tamponade por hemopericardio súbito; los pacientes que llegan al hospital presentan dolor precordial persistente, disnea severa, ansiedad, síncope, náusea y vómito. La ingurgitación yugular, los trastornos del ritmo, el choque cardiogénico y la disociación electromecánica deben hacer sospechar la presencia de este cuadro. La presencia de derrame pericárdico orienta al diagnóstico, y la demostración de imágenes densas sugestivas de trombos, principalmente adyacentes a las zonas infartadas, excluye una pericarditis simple. La administración de solución salina u otros medios de contraste demuestran el paso de líquido de la cavidad ventricular al espacio pericárdico. El tratamiento quirúrgico urgente, con estabilización hemodinámica (vasopresores, BIAC), mejora el pronóstico grave de estos pacientes.

### **Ruptura septal**

Es menos frecuente que la anterior, pues se reporta en menos de 0.2% de los pacientes. Un infarto septal acinético, delgado, facilita esta complicación. El defecto puede ser único o con menos frecuencia puede haber varios defectos. Si bien la arteria coronaria derecha irriga las porciones inferiores del *septum*, el mayor

territorio de irrigación proviene de la descendente anterior. En la mayoría de los casos se presenta como estado de choque cardiogénico asociado a un nuevo soplo sistólico en el borde esternal izquierdo. El método diagnóstico es el ecocardiograma: en la proyección apical de cuatro cámaras se puede observar la opacificación incompleta del VD en el sitio de la ruptura y por medio del Doppler a color se puede identificar el *jet* turbulento del ventrículo izquierdo hacia el derecho; con el Doppler continuo se puede estimar la presión arterial pulmonar de forma indirecta; la administración de solución salina agitada por una vía periférica demostrará el paso temprano de este agente de contraste dentro del VI, desde los primeros tres latidos. El tratamiento implica manejo con vasodilatadores, balón de contrapulsación y cirugía de reparación del defecto más revascularización quirúrgica. Los defectos pequeños, que permiten la compensación temprana con manejo médico, pueden ser tratados con el cierre percutáneo del defecto.

### **Infarto del ventrículo derecho**

A pesar de que las manifestaciones electrocardiográficas que indican un infarto del VD se presentan en un tercio de los pacientes con infarto inferior del VI, su expresión hemodinámica es menos frecuente. La presencia de galope ventricular derecho, aumento de la ingurgitación yugular, hipotensión arterial y ausencia de estertores izquierdos permite sospechar de este diagnóstico, el cual es confirmado por electrocardiograma y ecocardiograma. Este último estudio diagnóstico puede demostrar alteraciones de la movilidad, movimiento paradójico septal, dilatación y disfunción ventricular derechos. También las alteraciones del VD repercuten en la aurícula derecha y en las venas cavas; de éstas, la inferior se puede evaluar en la proyección subcostal, y ante la ausencia del colapso diastólico normal de 50% y un diámetro mayor de 2.5 cm se puede estimar una presión elevada de la aurícula derecha.

El paso inicial es evitar fármacos vasodilatadores y diuréticos. La administración de carga de volumen es fundamental; 1 L de solución salina isotónica en 30 min debe mejorar la presión arterial, de lo contrario se debe administrar un fármaco inotrópico como levosimendan, dobutamina o milrinona. Todos ellos producen vasodilatación arterial pulmonar, por lo que la experiencia y el costo favorecen el empleo de uno u otro fármaco.

### **Ruptura del músculo papilar**

Es una complicación poco frecuente, con una mortalidad cercana a 50%. Debe sospecharse en pacientes con infarto y deterioro súbito con datos de edema pul-

monar agudo. Los infartos inferiores por obstrucción de la coronaria derecha pueden condicionar infarto del músculo papilar posteromedial del aparato valvular mitral debido a la obstrucción secundaria o primaria de la rama descendente posterior, rama principal de esta coronaria. El músculo papilar anterolateral tiene circulación doble (DA y CX), por lo que su ruptura es menos frecuente. El tratamiento quirúrgico es la reparación urgente del músculo o la sustitución valvular.

## Complicaciones eléctricas

Las arritmias pueden deberse a:

1. Isquemia e infarto agudos causados por una dispersión o heterogeneidad de los potenciales de acción en las diferentes capas del corazón (epicardio y endocardio) que favorecen la reentrada.
2. Isquemia en los tejidos de generación o conducción del impulso (bloqueos en diferentes niveles).
3. Mecanismos reflejos (Bezold–Harisch).
4. Alteraciones hidroelectrolíticas.
5. Fármacos.
6. Reperusión debida a lavado de iones, como el potasio, los radicales libres y el lactato que se habían acumulado en la zona de isquemia.

Las frecuencias cardíacas alta y la baja pueden contribuir a deteriorar en mayor o menor grado la capacidad de bomba y relajación cardíacas, precipitar o exacerbar los eventos de isquemia, o ser tan severas las alteraciones del ritmo que condicionen muerte súbita, síncope y tromboembolismo sistémico o pulmonar. En el caso de la fibrilación y *flutter* atrial su importancia radica en la elevada frecuencia cardíaca que producen, aumentan el riesgo de embolismo cerebral y se pierde la contribución atrial al gasto cardíaco en 20% en el primer caso.

## ARRITMIAS VENTRICULARES

Las medidas básicas esenciales que mejoran el pronóstico y evitan en gran medida las arritmias letales incluyen inicio temprano (si no hay contraindicaciones) de  $\beta$  bloqueadores, corrección del potasio  $> 4.5$  mEq/L y el magnesio  $> 2$  mEq/L. En el contexto de un infarto no ha podido demostrarse que el tratamiento de extrasístoles ventriculares complejas (polimorfismo, frecuencia  $> 5$  min y el fenómeno de R/T) se asocie a una reducción de la fibrilación ventricular; incluso no ha

podido demostrarse mayor riesgo con la presencia de eventos aislados asintomáticos de salvos o taquicardia ventricular no sostenida (< 4 latidos), o ambas; por el contrario, el tratamiento de estas arritmias puede generar efectos secundarios indeseables, por lo que su tratamiento específico no está justificado. El ritmo idioventricular acelerado es parte de los criterios de reperfusión y tiene buen pronóstico, por lo que no amerita tratamiento.

Por el contrario, la taquicardia ventricular sostenida es una arritmia grave, con un riesgo elevado de degeneración a fibrilación ventricular y deterioro hemodinámico. La rapidez del tratamiento depende del estado hemodinámico: si hay hipotensión arterial, se debe realizar cardioversión sincronizada y en caso contrario se inicia el tratamiento antiarrítmico con amiodarona. Tras la conversión a ritmo sinusal y ausencia de recurrencia de la arritmia se continúa el tratamiento por vía oral. Si no hay disfunción severa del VI e isquemia recurrente se puede suspender el antiarrítmico.

La fibrilación ventricular es la causa más frecuente de muerte extrahospitalaria. Durante la hospitalización la fibrilación puede desencadenarse por isquemia persistente, degeneración de una taquicardia ventricular en los estados de choque cardiogénico persistente y de forma tardía (> 48 h) por alteraciones hemodinámicas o eléctricas (bloques, fibrilación auricular, infarto del VD). La fibrilación ventricular relacionada con daño extenso por isquemia del miocardio se conoce como secundaria y tiene un pronóstico pobre. El tratamiento implica el inicio de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada con desfibrilador externo de acuerdo con la secuencia establecida por las guías del ILCOR. Los pacientes con daño miocárdico severo, FEVI < 40% y taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular tienen indicación clase I de desfibrilador implantable, y si hay datos de asincronía ventricular marcapasos tricameral, la administración concomitante de amiodarona oral reduce la frecuencia de descargas emitidas por el desfibrilador y el umbral de descarga (cuadro 14–18).

## **Bradiarritmias**

La isquemia y edema de tejidos de conducción asociados al infarto producen diferentes trastornos del ritmo. La frecuencia cardiaca menor de 40 obliga a administrar atropina en dosis de 0.5 a 1 mg cada tres minutos, dosis total de 0.04 mg/kg, para contrarrestar el bajo gasto cardiaco y el riesgo de fibrilación ventricular, a excepción del bloqueo de tercer grado con complejos anchos. Los predictores de riesgo de bloqueo avanzado y muerte son el infarto de localización anterior, anchura del QRS > 120 m/seg, presencia de bloques de rama o hemibloques y progresión de un bloqueo AV de segundo grado Mobitz II a uno de tercer grado. Una excepción a esta regla es el bloqueo de tercer grado temprano

**Cuadro 14–18. Tratamiento de las arritmias en el SICA ST**

Taquicardia monomórfica sostenida  
 Desfibrilador externo. I  
 Amiodarona IV. Ila  
 Sotalol/lidocaína. Ila  
 Marcapasos temporal con sobreestimulación. Ila  
 Taquicardia monomórfica no sostenida sintomática repetitiva  
 Amiodarona, sotalol, esmolol. Ila  
 TV polimórfica. QT prolongado  
 Corregir potasio y magnesio  
 Lidocaína, sobreestimulación eléctrica con marcapaso. Ila  
 TV polimórfica. QT normal  
 Amiodarona, esmolol, sotalol, lidocaína, sobreestimulación con marcapasos. Ila

Amiodarona de 150 mg IV en 10 min, seguida de una dosis de mantenimiento de 1 mg/min por 6 h (promedio de 350 mg) y 0.5 mg/min las siguientes 18 h (500 mg), con dosis total de 1 000 mg. Esmolol de 500 µg/kg durante 1 min, seguido de 50 µg/kg/min durante 4 min y posteriormente 60 a 200 µg/kg/min; lidocaína de 0.5 a 0.75 mg/kg; sotalol de 20 a 120 mg durante 10 min (0.5 a 1.5 mg/kg). Repetir dosis cada 6 h si es necesario (máximo 640 mg/24 h).

(< 24 h) en el infarto inferior, que también se acompaña de una elevada mortalidad.

Diversos trastornos del ritmo se asocian con un elevado riesgo de bloqueos avanzados y persistentes, por lo que el empleo de un marcapasos transcutáneo o temporal percutáneo disminuye de forma significativa los riesgos asociados a ellos. Un paciente con asistolia y bloqueos de segundo grado Mobitz II y de tercer grado necesariamente requiere el empleo de este tipo de marcapasos como un puente para el marcapaso permanente si es que los últimos dos persisten. Otros trastornos se asocian con un riesgo menor, pero requieren la colocación de un marcapasos temporal para evitar riesgos y demoras a la hora de decidir se coloca un marcapasos permanente (cuadro 14–19).

**SICA SIN ELEVACIÓN DEL ST****Cuadro clínico**

Por su presentación, la angina inestable o SICA ST se presenta como:

1. Angina prolongada: dolor anginoso relacionado con el esfuerzo, pero de mayor intensidad y duración que la angina clásica; se puede confundir con el infarto del miocardio. Sin embargo, las enzimas séricas permanecen normales y el electrocardiograma no muestra signos de infarto del miocardio.

**Cuadro 14–19. Indicaciones de colocación de marcapaso en el SICA ST****Temporal (transcutáneo, percutáneo)**

Asistolia  
Bloqueo AV completo  
Bloqueo AV de 2º grado tipo Mobitz II  
Bloqueo de rama derecha asociado a hemibloqueo anterior o hemibloqueo posterior izquierdo  
Bloqueo alternante de rama derecha e izquierda  
Pausa sinusal, bradicardia sinusal (menos de 45 latidos/min) o bloqueo AV de 2º grado tipo Mobitz I, cuando se asocian a hipotensión, insuficiencia cardíaca o choque

**Permanente**

Bloqueo AV de 2º grado Mobitz II persistente  
Bloqueo AV de 3º grado persistente  
Bloqueo AV de 3º grado transitorio asociado a bloqueo de rama  
Bradicardia severa persistente sintomática

AV: auriculoventricular.

2. Angina de reposo: dolor anginoso en reposo.
3. Angina de decúbito: dolor anginoso que aparece en el reposo, sobre todo por la noche y que puede despertar al paciente e incluso permanecer por una hora o más. Se diferencia del infarto por las enzimas y electrocardiograma.
4. Angina progresiva: ataques anginosos repetidos en reposo que van progresando en intensidad y duración.
5. Angina de reciente comienzo: su evolución es impredecible, puede desaparecer o evolucionar ya sea hacia angina estable, angina inestable o infarto del miocardio, o presentarse muerte súbita.

**Electrocardiograma**

Sus manifestaciones son diversas. Las alteraciones del segmento ST implican mayor severidad del cuadro y peor pronóstico, con excepción del síndrome de Wellens, que describe una inversión profunda de la onda T en las precordiales (> 2 cm), la cual se asocia a oclusión proximal de la descendente anterior y riesgo elevado de complicaciones mayores en los primeros 14 días. En el cuadro 14–20 se muestran las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes.

**Biomarcadores**

Para estratificar el riesgo en pacientes con SICA SEST se recomiendan como marcadores el uso de troponina T mayor de 0.01 g/L y proteína C reactiva mayor

**Cuadro 14–20. Alteraciones electrocardiográficas en el SICA SEST**

- Depresión o elevación transitoria del ST
- Inversión de la onda T
- Inversión en más de 7 derivaciones (específico de infarto)
- Inversión profunda, simétrica de v2 a v4. DA proximal
- Aplanamiento de ondas T o inversión menor de 1 mm cara lateral. Enfermedad arterial coronaria igual que en la población general
- Resolución de cambios dinámicos (pronóstico adverso)
- Ondas U invertidas transitorias
- Persistencia de cambios. Infarto sin onda Q

de 3 mg/L, un marcador de necrosis y otro de inflamación. Los valores de la troponina I explican diferentes riesgos: los valores bajos y los intermedios se asocian a un incremento de eventos isquémicos recurrentes, probablemente por microembolización y trombosis asintomáticas por placas vulnerables activas, y los valores altos se asocian a un infarto grande y mortalidad a corto y mediano plazos.

La remodelación ventricular, la disfunción ventricular subsecuente y el mal pronóstico asociado a isquemia aguda activan el sistema de citocinas, entre ellos la proteína C reactiva. La elevación de esta proteína se observa también con un nivel bajo de inflamación crónica en las arterias coronarias o inflamación sistémica, por lo tanto se eleva en la isquemia aguda y crónica y es un marcador importante independiente de mortalidad.<sup>17</sup> Recientemente el péptido natriurético cerebral > 80 pg/mL ha demostrado ser un mejor predictor independiente de mortalidad en pacientes que no tienen falla cardíaca. Este último péptido está asociado con un área extensa de miocardio isquémico y se eleva por cambios de estrés en la pared ventricular o la disfunción diastólica inherente.

El NT-proBNP es el marcador más importante para predecir mortalidad a mediano plazo (seis meses), esto relacionado sobre todo con episodios transitorios de isquemia, infarto reciente de gran tamaño asociado a remodelación y disfunción ventricular.

**Tratamiento****Aspirina®**

En caso de dolor torácico sugestivo de SICA SEST es recomendable indicar a los pacientes que tomen de inmediato ácido acetilsalicílico, de preferencia las formulaciones no entéricas en dosis inicial de 160 a 325 mg y luego, si se confirma, continuarlo indefinidamente cada 24 h. Si hay antecedentes de sangrado del tubo digestivo se debe usar con inhibidores de bomba de forma concomitante. La

Aspirina® actúa de forma temprana desde los 30 min, acetila la serina 529 del sitio de actividad de la COX-1 y la COX-2; este efecto produce una pérdida en la generación de tromboxano A-2, disminuyendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a que las plaquetas carecen de síntesis *de novo* de la COX-1, el efecto perdura hasta nueve días, hasta que las plaquetas son destruidas en el bazo.

La COX-2 es una enzima inducible y, como ya se sabe, los síndromes coronarios se acompañan de un estado inflamatorio y mayor expresión de la COX-2. El efecto de la Aspirina® sobre la COX-2 es 50 a 100 veces menor, por lo que debe administrarse en dosis mayores en los primeros días de los síndromes coronarios (hasta 325 mg) para prevenir este efecto.

### Tienopiridinas

El clopidogrel, el prasugrel y la ticlopidina son los fármacos de esta clase que actúan como antagonistas irreversibles del receptor P2Y<sub>12</sub>, evitan la adecuada función del receptor GPIIb/IIIa y por lo tanto la agregación plaquetaria. Sus efectos pueden observarse en las primeras dos horas después del bolo de clopidogrel, con efecto máximo de cuatro a seis horas después. Aunque con el clopidogrel se obtiene una ligera mejoría en la prevención secundaria en relación con la Aspirina®, ésta no es tan evidente, e incluso hay una ligera tendencia a incremento del riesgo de sangrado, por lo que en pacientes de bajo riesgo y que no serán sometidos a ICP aún queda en segundo lugar y se indica sólo si hay intolerancia a la Aspirina® o historia de sangrado previo por AINEs. En este último contexto es obligatorio el uso de inhibidores de la bomba de protones. En pacientes de alto riesgo y en los que serán sometidos a ICP se indica el bolo de clopidogrel de 300 mg y posteriormente 75 mg/día. Hasta el momento la dosis de 600 mg no ha demostrado ser superior a la de 300 mg. El clopidogrel debe suspenderse cinco días antes de una cirugía de revascularización programada. La resistencia a la Aspirina®, explicada por mutaciones en la COX-1, y la resistencia al clopidogrel por la inactivación del clopidogrel por diversas esterasas del plasma y errores en la activación por el citocromo disminuyen su eficacia antitrombótica. Un nuevo fármaco, el prasugrel, no se inactiva por las esterasas, así que mantiene una mayor vida media y un mayor efecto antiagregante. Se considera que el prasugrel tiene un efecto antiagregante más potente, más consistente y de inicio más rápido que el clopidogrel. El estudio TRITON-TIMI 38 comparó el prasugrel con el clopidogrel en pacientes con SICA y tratamiento con angioplastia, en 13 608 pacientes uno con clopidogrel en dosis convencionales y el prasugrel en 60 mg vía oral de carga más 10 mg/día de mantenimiento. En este estudio se observó una reducción significativa en la tasa de IAM no fatal a favor del prasugrel y no se observaron diferencias importantes en las cifras de muerte cardiovascular o de EVC. El pra-

sugrel redujo la incidencia de trombosis *intrastent* y sus beneficios fueron más notables en diabéticos, no así en personas añosas, con historia de ataque isquémico transitorio, y personas con peso menor de 60 kg. El análisis preespecificado de beneficio clínico neto (eventos isquémicos menos sangrado mayor) resultó favorable al prasugrel: 12.2 vs. 13.9% con clopidogrel, HR 0.87, IC 95% 0.79 a 0.95,  $p = 0.004$ ).<sup>18</sup> El prasugrel tiene indicación IIa en caso de que se haya realizado angioplastia.

### Antagonistas no tienopiridinas del receptor P2Y12

El cangrelor y el ticagrelor son dos fármacos que antagonizan de manera reversible al receptor P2Y12, a diferencia de las tienopiridinas. Los estudios CHAMPION PCI y PLATO comparan estos fármacos con el clopidogrel. El estudio PLATO, multicéntrico, con 18 624 pacientes, comparó el ticagrelor (BIRILINTA) en dosis de carga de 180 mg y posteriormente de 90 mg dos veces al día con el clopidogrel de carga de 300 mg y posteriormente de 75 mg una vez al día por 6 a 12 meses.

Este estudio demostró mayor eficacia a favor del ticagrelor en relación con el tiempo de presentación de eventos primarios (muerte, infarto, EVC) y menor frecuencia de sangrado. La vida media del ticagrelor es de 12 h y su inhibición se pierde en los primeros días; debido a esto se ha observado una menor frecuencia de sangrado en los pacientes que los suspenden y son sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Están pendientes más estudios para determinar su eficacia.

### Nitratos y oxígeno

Si es paciente conocido, con factores de riesgo, angina estable o inestable previa, es recomendable también la autoadministración (o por parte de algún familiar) de nitroglicerina sublingual en dosis de 4 mg.

De no existir mejoría deberá continuarse con otras dos dosis a intervalos de cinco minutos y acudir en cualquier caso a la unidad de urgencias de un hospital general.

En la unidad de cuidados coronarios, urgencias o equivalente se debe iniciar un tratamiento suplementario con oxígeno si la saturación es menor de 90%. Para algunos expertos su administración es obligatoria en todos los pacientes en las primeras seis horas.

Ya administradas las tres dosis de nitroglicerina, si aún hay dolor deberá iniciarse la nitroglicerina intravenosa en dosis de 0.25 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{peso}$  y continuar por 48 h si hay isquemia persistente, falla cardíaca e hipertensión, a menos que haya presión sistólica menor de 90 y frecuencia cardíaca menor de 50.

## **$\beta$ bloqueadores y calcioantagonistas**

### **$\beta$ bloqueadores**

Su utilidad se basa en disminuir la frecuencia cardíaca y la presión arterial; con ello se disminuye el consumo de oxígeno y la isquemia persistente producida por estos eventos. Su utilidad es también importante, ya que disminuye la incidencia de muerte súbita y de arritmias fatales después del infarto. Por lo general se prefieren los de acción cardioselectiva, como el atenolol y el metoprolol. Si hay hipertensión severa, pueden usarse los  $\beta$  bloqueadores IV (como el esmolol) para un rápido control de la presión arterial. Los  $\beta$  bloqueadores en presentación oral, y en caso de contraindicación los calcioantagonistas (como el diltiazem y el verapamilo), deberán iniciarse en las primeras 24 h y continuarse el tratamiento indefinidamente. Se debe vigilar con cautela e iniciar el tratamiento con dosis bajas, continuar con dosis progresivas lentamente a fin de evitar deterioro de la clase funcional, sobre todo si hay FEVI baja. Las contraindicaciones para los  $\beta$  bloqueadores son insuficiencia cardíaca clase IV, relativa clase III, asma, broncoespasmo, PR prolongado o bloqueos más avanzados. Si el dolor persiste a pesar de estas medidas, además de los  $\beta$  bloqueadores y la nitroglicerina, es adecuado agregar diltiazem o verapamilo de liberación prolongada como indicación clase IIa.

### **IECAs y ARA II**

Los IECAs o los antagonistas del receptor de angiotensina II —en casos de intolerancia a los primeros— se deben iniciar en las primeras 24 h si hay datos de falla cardíaca o el ecocardiograma una fracción de eyección  $< 40\%$ . Si no hay contraindicaciones, es recomendable indicar a todos los pacientes como clase IIa. Los IECAs y los ARA II disminuyen el riesgo de ruptura de la placa al reducir el estrés de la pared arterial; disminuyen también el riesgo de minirrupturas, las cuales generan trombosis pequeñas, que si bien son asintomáticas, contribuyen al crecimiento de la placa ateromatosa.

### **Estatinas**

Sorprendentemente se ha encontrado que a pesar de que la regresión de la placa alcanzó apenas 1% en las obstrucciones coronarias, la reducción de infarto del miocardio, angina inestable y muerte súbita llegó hasta 73%. En efecto, la reducción de las lipoproteínas de baja densidad condiciona la disminución del colesterol que penetra en la placa y es probable que permita la salida de éste a través de las lipoproteínas de alta densidad.

## Heparina

A todos los pacientes se les debe iniciar anticoagulación. Actualmente la heparina no fraccionada queda en segundo término y se usa en dosis inicial de 60 U/kg IV en bolo con mantenimiento de 12 U/kg/h con ajuste según el esquema de Raschke. Se prefiere la heparina de bajo peso molecular, sobre todo la enoxaparina, en dosis de 1 mg/kg cada 12 h subcutánea por la menor posibilidad de muerte, IAM o revascularización urgente frente a la heparina no fraccionada intravenosa.

Uno de los aspectos más olvidados en relación con el uso de heparinas es la reactivación del proceso trombótico al suspender su administración; este rebote explica la reducción de la eficacia si se utiliza por pocos días, por lo que es necesario indicarla en caso de las no fraccionadas por dos a cinco días y de las fraccionadas por ocho días o hasta el egreso del paciente. Con las heparinas no fraccionadas se debe vigilar cada tres a seis horas el TPT y alcanzar la meta de TPT en 50 a 70 seg. Con estas heparinas se debe determinar la hemoglobina y sobre todo el recuento plaquetario, por la trombocitopenia inducida por estos fármacos.

## Bivalirudina

Fármaco inhibidor directo de la trombina, también evita la unión de ésta al trombo. El estudio más relevante es el ACUITY, en 13 819 pacientes, el cual comparó la bivalirudina más inhibidor GPIIb/IIIa y heparina no fraccionada o Clexane® más inhibidor de GPIIb/IIIa, y demostró que ambos tratamientos son igualmente efectivos en reducción de eventos isquémicos, resultados clínicos y tasas de sangrado. Cuando se comparó sólo la bivalirudina con la heparina más el inhibidor GPIIb/IIIa, únicamente existieron diferencias clínicas si no se utilizaba clopidogrel antes de la angiografía. Cuando se utilizó el clopidogrel la asociación fue igualmente efectiva, por lo que la bivalirudina + clopidogrel, es una opción adecuada en pacientes de alto riesgo y en quienes se ha planeado una angiografía. La bivalirudina se recomienda sólo por 72 h en dosis de 0.25 mg/kg/h.

## Fondaparinux

Es un pentasacárido sulfatado sintético que actúa como inhibidor indirecto del factor Xa al unirse firmemente a la antitrombina III. La unión de la antitrombina III al fondaparinux condiciona cambios conformacionales en la primera que aumentan su acción anti Xa 300 veces más; este efecto sólo ocurre sobre el factor Xa libre, por lo que previene la formación del complejo protrombinasa. El fondaparinux también ejerce efectos ligeros sobre los factores de la coagulación VIIa y IXa, pero su acción es tan baja que no altera los parámetros de laboratorio. Al no actuar sobre la trombina no afecta de forma indirecta la función plaquetaria.

Su vida media es de 17 a 21 h dependiendo de la edad del paciente y se puede extender a 72 h en pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

En el contexto de los síndromes coronarios agudos el estudio PENTUA demostró que la dosis de 2.5 mg de forma subcutánea una vez al día es equivalente en eficacia incluso a dosis cuatro veces superiores. Este estudio y el OASIS-5 compararon el fondaparinux con la enoxaparina en dosis de 1 mg/kg en el contexto de síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del ST. El punto primario fue el combinado de muerte, infarto del miocardio o isquemia recurrente a los nueve días; los puntos secundarios fueron estos mismos pero de forma aislada a los 9, 30 y 180 días. Ambos fármacos fueron equivalentes en eficacia en el punto primario y en el secundario a los nueve días, pero hubo una mejoría en los puntos secundarios de muerte, infarto y EVC a los 30 y 180 días, sobre todo en el grupo de pacientes diabéticos, a favor del fondaparinux.

En el estudio OASIS-6 en el contexto de SICA con elevación persistente del ST, el tratamiento con fondaparinux comparado con el tratamiento convencional (heparina no fraccionada) demostró reducción combinada y aislada de los MACE a los 30, 90 y 180 días, independientemente de la edad del paciente. A pesar de la tendencia a favor del fondaparinux para reducir las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares en relación con la heparina, incluso una menor frecuencia de sangrados mayores, por el momento su uso en la angioplastia está restringido, debido a que en los ensayos OASIS-5 y 6 se demostró una mayor frecuencia significativa de trombosis relacionada con el catéter. Su indicación actual es en los pacientes SICA SEST cuando no se planea una angioplastia de carácter urgente o temprano, y en los SICA ST si se planea una estrategia conservadora. En caso de que haya sido diferida la angioplastia y se haya usado fondaparinux, antes del procedimiento deberán usarse inhibidores del factor IIa, como la bivalirudina o la heparina no fraccionada. La eficacia del fondaparinux es mayor si se usa en las primeras 1.5 a 12 h de iniciado el cuadro; se utiliza en una inyección intravenosa en el SICA ST, y las siguientes dosis, así como todas las dosis en el SICA SEST, son por vía subcutánea hasta el alta o un máximo de ocho días.

### **Inhibidores GPIIb/IIIa**

Estos fármacos se unen al receptor GPIIb/IIIa, con lo cual evitan su unión al fibrinógeno y disminuyen notablemente la agregación plaquetaria, la cual alcanza 60% y según algunos estudios experimentales puede alcanzar 80% cuando se disminuye la agregación por la vía del ADP (al utilizar las tienopiridinas). En el estudio CAPTURE publicado en 1997, de 1 265 pacientes con angina inestable refractaria a tratamiento médico sometidos a angiografía y ACTP, a un grupo se le

administró abciximab y a otro placebo, y se demostró una reducción significativa de muerte, infarto o reintervenciones por isquemia refractaria con el abciximab. A partir de este estudio clásico se indicó el abciximab en pacientes con angina inestable que son sometidos a ACTP. Más tarde el estudio GUSTO IV-ACS hecho a 7 800 pacientes y en el cual se utilizó este fármaco en los pacientes con angina inestable y que no serían sometidos a ACTP en las primeras 48 h, no mostró mejoría y sí un ligero incremento en la tasa de muerte o infarto, por lo que se determinó que los pacientes no electos para ACTP temprana no recibieran el fármaco. El abciximab se utiliza en dosis de bolo de 0.25 mg/kg y luego en una infusión continua de 10 mg/min por 12 h.

El estudio clásico del tirofiban es el PRISM PLUS; se realizó en 1 915 pacientes con angina inestable de alto riesgo en quienes se comparó el tirofiban, la heparina no fraccionada y la combinación de ambos desde 48 hasta 108 horas; este estudio demostró que la combinación de estos fármacos fue superior a los fármacos aislados, con notable reducción de muerte y de infarto. El PURSUIT, efectuado en 10 948 pacientes con angina inestable, evaluó la administración de eptifibatida, el cual redujo de forma significativa la tasa de muerte e infarto en los primeros 30 días; el beneficio era mayor si se realizaba angioplastia en las primeras 72 h. La eptifibatida se inicia lo antes posible en las 24 h siguientes al episodio de angina refractaria, en bolo de 180 µg/kg en 10 min y posteriormente en infusión continua de 2 µg/kg/min máximo por 72 h. Si se realiza ICP deberá continuarse el fármaco por 20 a 24 h más hasta un máximo de 96 h.

La utilización de los inhibidores GPIIb/IIIa con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios ha demostrado superioridad y mínimo incremento, no significativo, de las complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia.

El estudio SINERGY de 10 027 pacientes comparó estos fármacos más una heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, y en él se demostró una eficacia equivalente a la de cualquier combinación.

El estudio ISARREACT en 2 002 pacientes con SICA SEST evaluó la administración de abciximab más terapia convencional y dosis de carga de 600 mg de clopidogrel previo a la angioplastia; demostró una reducción del riesgo relativo de 25% a 30 días de ECM y nueva revascularización urgente del vaso tratado, independientemente del efecto del clopidogrel, la edad, el sexo y la diabetes mellitus.<sup>19</sup>

En el ACUITY, de 13 819 pacientes con riesgo moderado o alto con SICA-SEST e ICP en las primeras 72 h del cuadro, el brazo que comparó dos grupos con IGP con heparina y otro con bivalirudina evaluó la administración temprana de IGP y diferida (en el momento de la ICP), no hubo diferencias en ambos brazos en reducción de las tasas de isquemia y de sangrados mayores.<sup>20</sup> Estos resultados fueron similares en el estudio EARLY-ACS, ya que la administración temprana de eptifibatida no demostró diferencias en los puntos primarios cuando se admi-

nistró inmediato a la ICP y en cambio sí hubo una tendencia a mayor frecuencia de sangrado significativo.<sup>21</sup>

El EVEREST evaluó diferentes dosis de tirofiban con dosis convencionales de abciximab 10 min antes de la ICP, con puntos primarios la mejoría de perfusión tisular y la elevación de troponinas posprocedimiento.

Las dosis convencionales son de 0.4 µg/kg/min cada 30 min seguido de 0.10 µg/kg/min por 12 h más y la dosis alta fue un bolo de tirofiban (25 µg/kg por tres minutos seguidos de 0.15 µg/kg/min por 12 h). Las dosis altas de tirofiban mostraron una baja frecuencia de mala perfusión, estimada por el método de perfusión coronaria TIMI, mayor puntaje en el ecocontraste y menos elevación de troponinas con respecto a los otros dos grupos.<sup>22</sup>

Ante la evidencia, los IGP tienen indicación clase IIa en el contexto de intervención coronaria. Si se utiliza tirofiban deben emplearse ya las dosis altas. La administración temprana de 12 a 24 h antes no mejora los puntos primarios, por lo que debe emplearse inmediatamente antes del procedimiento. Si se planea una estrategia invasiva urgente o temprana, se prefiere el abciximab. Si se programa la ICP, la administración de IGP se realiza inmediatamente al inicio del procedimiento. El abciximab tiene indicación clase IIa y la eptifibatida y el tirofiban clase IIb. Por el otro lado, si el SICA SEST es de moderado o alto riesgo y se planea una estrategia conservadora, los IGP preferidos con indicación IIa son la eptifibatida y el tirofiban.

## **Terapia invasiva vs. conservadora**

Se elige la terapia conservadora para los pacientes con angina inestable que de acuerdo con el puntaje de riesgo TIMI, GRACE, etc., troponinas negativas, sin cambios dinámicos del segmento ST se han calificado de bajo riesgo, que no presentan inestabilidad eléctrica o hemodinámica, más cuadros de angina, sin datos de falla cardíaca y que realicen actividad física de bajo nivel en las primeras 12 a 24 h. En este contexto se realizan estudios de estrés antes del egreso (prueba de esfuerzo, ecocardiograma con dobutamina, medicina nuclear, etc.); si proporcionan datos de bajo riesgo, se pueden egresar a su domicilio, con tratamiento crónico con Aspirina® y clopidogrel por un mes, y si es factible por un año. Por el contrario, si hay datos de alto riesgo se debe realizar el cateterismo diagnóstico en las primeras 48 h, a fin de indicar racionalmente el tratamiento definitivo, que puede ser angioplastia sola, angioplastia seguida de colocación de *stent* o alguna otra alternativa intervencionista. En caso de reunir ciertos requisitos, como enfermedad trivascular o bivascular en paciente diabético o lesión de tronco, se debe realizar una revascularización quirúrgica.

En caso contrario, los pacientes con angina refractaria, con inestabilidad eléctrica o hemodinámica, o aquellos en los que tienen estabilidad pero que de acuer-

**Cuadro 14–21. Indicación de terapia invasiva urgente (3 h)**

1. Angina refractaria
2. Angina recurrente a pesar de tratamiento antiisquémico completo asociado a descenso del ST > o igual a 2 mm o T negativas
3. Datos de inestabilidad hemodinámica o de falla cardíaca aguda
4. Arritmias que comprometen la vida (FV, TV)

do a los puntajes de riesgo TIMI o GRACE son de riesgo intermedio a alto, deberán ser sometidos a cateterismo temprano con fines de revascularización.

Un metaanálisis de siete estudios (entre ellos el FRISC II, el RITA 3 y el IC-TUS) en 8 375 pacientes, en los cuales se estudió en pacientes de alto riesgo la terapia invasiva temprana vs. la terapia conservadora, identificó una reducción significativa a dos años de muerte, infarto no fatal y hospitalizaciones al elegir la primera opción.

La terapia invasiva clasifica dos grupos:

1. La terapia invasiva urgente, la cual debe realizarse en las primeras tres horas del diagnóstico de SICA sin elevación del ST; en este contexto son especialmente útiles la bivalirudina y los inhibidores GPIIb/IIIa iniciados de forma temprana. Los datos que indican el procedimiento de forma urgente se muestran en el cuadro 14–21.
2. La terapia invasiva temprana, la cual debe realizarse en las primeras 72 h; en este contexto los inhibidores GPIIb/IIIa se inician en la sala de hemodinamia. Los datos que indican la realización de ICP temprana se muestran en el cuadro 14–22.

## REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

### Angioplastia coronaria transluminal percutánea/ICP

La ICP es recomendada para todos los pacientes con SICA SEST cuando los vasos sean susceptibles de revascularizar. Las siguientes indicaciones son preferibles para la ICP: pacientes con enfermedad de uno o dos vasos, con angina inestable o isquemia intensa demostrada por los estudios de imagen (o ambas). Si la isquemia es moderada, debería evaluarse el riesgo beneficio, pero la mayoría concuerdan en que deben someterse a ICP. En el caso de enfermedad de tres vasos, si el paciente no es diabético, con buena función ventricular y vasos susceptibles de revascularizar por ACTP, es una mejor opción que la derivación aortocor-

**Cuadro 14–22. Indicación de terapia invasiva temprana (72 h)**

1. Cambios dinámicos del segmento ST o de la onda T  $\geq$  a 0.5 mm con o sin síntomas
2. Elevación de troponinas
3. Diabéticos
4. FEVI deprimida (< 40%)
5. Angioplastia los 6 meses previos
6. Función renal disminuida (< 60 mL/min)
7. Cirugía de revascularización previa
8. Riesgo de intermedio a alto de GRACE o TIMII

ronaria. En caso de reoperación por oclusión de injertos venosos, si ésta es riesgosa se puede intentar la ICP. Si los pacientes con enfermedades terminales avanzadas que contraindiquen la cirugía tienen enfermedad del tronco de la coronaria izquierda, se puede indicar también la ICP, y si hay inestabilidad es prioritario el uso de balón de contrapulsación.

**Cirugía de revascularización coronaria**

Los pacientes con enfermedad del tronco o equivalente del tronco deben ser sometidos en primera instancia a cirugía de revascularización. La enfermedad trivascular o bivascular con enfermedad proximal de la DA, la isquemia intensa y sobre todo la función ventricular deprimida, se benefician más de la cirugía de revascularización coronaria. En la enfermedad trivascular aunque la función esté conservada es preferible llevar a los pacientes a cirugía de revascularización. En casos en que se haya optado por la ICP y los pacientes tengan lesiones crónicas o calcificadas, que no se hayan podido dilatar, con falla en el tratamiento médico, una alternativa es la cirugía de revascularización. Los casos de reestenosis de injertos venosos, sobre todo múltiples y que involucren a la descendente anterior, deberán ser llevados a cirugía.

**Balón intraaórtico de contrapulsación**

En casos de angina refractaria y antes de la revascularización miocárdica es una medida útil, sobre todo con la finalidad de reducir la poscarga y mejorar la perfusión miocárdica al principio de la diástole. El balón intraaórtico de contrapulsación mejora la perfusión de órganos vitales como el cerebro y el riñón, y está indicado sobre todo si hay choque cardiogénico, inestabilidad hemodinámica y si se anticipan procedimientos de revascularización de alto riesgo.

## REFERENCIAS

1. **Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P et al.:** Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269–272.
2. **Kroll MH, Hellums JD, McIntyre LV et al.:** Platelets and shear stress. *Blood* 1996;88(5):1525–1541.
3. **Ramsay G, Podogrodzka M, McClure M:** Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores *versus* clinical evaluation. *Q J Med* 2007;100:11–18.
4. **Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA et al.:** The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–1453.
5. **Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD et al.:** Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 2008;110:234–240.
6. **Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N et al.:** Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.
7. **Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P et al.:** The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy *vs.* primary angioplasty in acute myocardial infarction (the ADINAMIA–2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 2008;29:1259–1266.
8. **Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L et al.:** Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST segment elevation acute myocardial infarction. *Network Eur Heart J* 2008;29:1834–1842.
9. **Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, Lam W, Lucore CL et al.:** Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation* 2008;117:1145–1152.
10. **Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y et al.:** Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French Registry on Acute ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–276.
11. **Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M et al.:** Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents *vs.* bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706–2713.
12. **Neri R, Migliorini A, Moschi G, Valenti R, Dovellini EV et al.:** Percutaneous reperfusion of left main coronary disease complicated by acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:31–34.
13. **White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG et al.:** Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation* 2005;112:1992–2001.
14. **Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T et al.:** Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–546.

15. **Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III et al.:** Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
16. **Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D et al.:** Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST–segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–2405.
17. **Kai M, Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin Bertil:** Prognostic value of biomarkers during and after non–ST–segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:357–364.
18. **Wiviott S, Braunwald E, McCabe C:** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, TRITON–TIMI38 Investigators. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
19. **Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al.:** Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR–REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
20. **Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al.:** Routine upstream initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
21. **Giugliano RP, White JA, Bode C et al.:** Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
22. **Bolognese L, Falsini G, Liistro F et al.:** Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue–level perfusion and troponin release in high–risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:522–528.

## Bibliografía recomendada

1. **Libby P:** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
2. **Corti R, Fuster V, Badimon JJ:** Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7S–14S.
3. **Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky S et al.:** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003;108:1664–1672.
4. **Rezkalla SH, Kloner RA:** No–reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656.
5. **Cohn PF, Kim MF:** Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263.
6. **Thygesen K, Alpert JS, White HD,** Joint ESC/ACCF/ AHA/WHF Task Force for the Re-Definition of Myocardial Infarction: universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538.
7. **Kushner FG, Smith SC, Anderson JL:** 2009 focused updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST–Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271–2306.
8. **Krumholz HM, Jeffrey L, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM et al.:** ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST–elevation and non–ST–elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2008;118:2596–2648.

9. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC): Manejo del infarto agudo del miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:e1–e47.
10. **Masoudi FA, Nallamothu BK, Bhatheja RB, Mukherjee D:** Acute coronary syndromes: unstable angina/non–ST elevation myocardial infarction. *Crit Care Clin* 2007;23:709–735.
11. ACC/AHA 2007: Guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST–elevation myocardial infarction. Executive Summary. *JACC* 2007;50(7).
12. **Christopher B, Armstrong PW:** New advances in the management of the acute coronary syndromes. *Can Med Assoc J* 2002;166:51–61.
13. **Menon V, Berkowitz S, Antman E:** New heparin dosing recommendations for patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2001;110:641–650.
14. **Weitz J, Buller R:** Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1004–1011.
15. **Weitz J, Buller R:** Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1004–1011.
16. **Stenestrand U, Wallentin L:** Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1 year survival. *JAMA* 2001;285:430–436.
17. **Armstrong PW, Collen D:** Fibrinolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2862–2866.
18. **Hitinder S, Gurm HS, Bates ER:** Cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Crit Care Clin* 2007;23:759–777.
19. **Jacobs AK, Leopold JA, Bates E et al.:** Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1273.
20. **Palazzuoli A, Deckers J, Calabro A et al.:** Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non–ST–elevation coronary syndromes and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2006;98:1322–1328.
21. **Van Horn ES, Maniu CV:** Management of non–ST–segment elevation myocardial infarction. *Med Clin N Am* 2007;91:683–700.
22. **Fox KA, Poole Wilson PA, Henderson RA, Clayton T, Chamberlain D et al.:** Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non–ST–elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Randomized Intervention Trial of Unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743–751.



---

## Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

---

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga*

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una de las primeras disfunciones orgánicas que presentan los pacientes graves. Puede ser tan espectacular que cerca de 20 a 30% de los pacientes requieren ventilación mecánica en etapas tempranas, y hasta 60% de ellos cuando el diagnóstico no es oportuno. La mortalidad puede duplicarse hasta en 60%.

### EPIDEMIOLOGÍA

El SIRA es una de las causas de falla respiratoria aguda con más alta morbimortalidad. La incidencia ha variado desde la descripción inicial hecha en 1967 por Ashbaugh, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados por cada grupo médico.<sup>1,2</sup>

En países desarrollados como EUA se reporta una incidencia de hasta 80 casos por cada 100 000 personas/año, lo que genera unas 75 000 muertes por año. En los países europeos se ha reportado una incidencia de 16% en los pacientes que ingresan a terapia intensiva a consecuencia de sepsis grave de cualquier origen, y alrededor de 16% de ellos requieren ventilación mecánica en etapas tempranas. La mortalidad de la mayoría de las unidades de terapia intensiva de los países desarrollados oscila entre 45.8 y 54.7%.<sup>3-6</sup>

**Cuadro 15–1. Condiciones asociadas como causa de SIRA**

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Neumonía	Sepsis
Aspiración gástrica	Trauma múltiple
Contusión pulmonar	Transfusiones sanguíneas múltiples
Embolia grasa	<i>Bypass</i> cardiovascular
Lesión por inhalación	Quemaduras
Ahogamiento	Pancreatitis aguda
Edema pulmonar por reperfusión	Sobredosis de drogas
Hemorragia pulmonar	Coagulación intravascular diseminada
Sobreradiación terapéutica	Enfermedad vascular cerebral

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se han descrito múltiples causas del SIRA; entre las que están asociadas a daño directo la más representativa es la neumonía, que por sí misma es una de las causas más frecuentes de sepsis grave y choque séptico. La causa de daño indirecto responsable de SIRA que se encuentra con más frecuencia es la sepsis de origen no pulmonar<sup>7</sup> (cuadro 15–1).

Otros factores de riesgo han sido descritos recientemente como determinantes directos de la evolución del SIRA; entre ellos se incluyen la edad, el sexo, el origen étnico, comorbilidades, puntajes de gravedad al ingreso y retardo en el ingreso a la terapia intensiva, así como biomarcadores plasmáticos<sup>8</sup> (cuadro 15–2).

También se ha descrito otro subgrupo de pacientes con alto riesgo de morbi-mortalidad por SIRA a causa de estados de disfunción hepática, falla renal, cho-

**Cuadro 15–2. Biomarcadores plasmáticos en los pacientes con SIRA**

Mecanismo estudiado	Marcadores plasmáticos	Fenómeno asociado
Inflamación aguda	IL–6, IL–8	Predictor de muerte
Lesión endotelial	Factor von Willebrand	Predictor de muerte
Moléculas de células epiteliales tipo II	SP–D	Predictor de muerte
Adhesión molecular	ICAM–1	Predictor de muerte
Interacción neutrófilo endotelial	sTNFR1/II	Predictor de muerte
Actividad procoagulante	Proteína C	Bajas concentraciones de proteína C: predictor de muerte
Actividad fibrinolítica	PAI–I	Predictor de muerte

IL: interleucina; SP–D: proteína D surfactante; ICAM–1: molécula de adhesión interleucina 1; sTNFR1/II: receptores de factor de necrosis tumoral soluble I y II; PAI–I: inhibidor del activador del plasminógeno–I.

que profundo, hipoxemia profunda, con índices de oxigenación bajos menores de 100 mmHg ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ), pH arterial,  $\text{PaCO}_2$  (presión arterial de bióxido de carbono), índice de masa corporal, inmunosupresión, días de ventilación mecánica, aumento del espacio muerto pulmonar, falla cardíaca, multitransfusión, etc.<sup>9,10</sup>

## DIAGNÓSTICO

La Conferencia–Consenso Americano–Europea (AECC) recomienda que la lesión pulmonar aguda sea definida como un síndrome de inflamación e incremento de la permeabilidad asociado a características clínicas, fisiológicas y radiológicas, anormalidades que no se expliquen por la coexistencia de hipertensión capilar pulmonar o auricular izquierda. ALI/SIRA son de inicio agudo y persistente, asociado con uno o más factores de riesgo, caracterizado por hipoxemia refractaria a tratamiento con oxígeno, solo y asociado con infiltrados difusos radiológicos.<sup>8</sup>

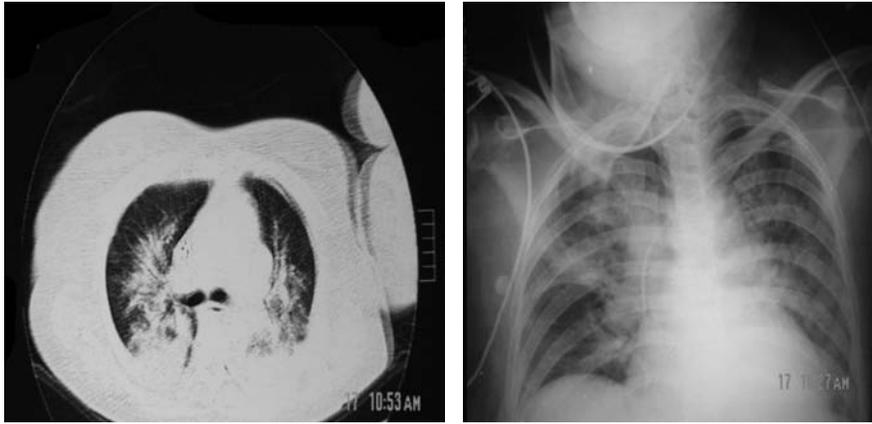
En términos generales, el mecanismo inicial del daño alveolocapilar es edema pulmonar por aumento de la permeabilidad. De esta forma, la alteración inicial consistirá en la ocupación alveolar por edema rico en proteínas, lo que reducirá la superficie alveolar disponible para el intercambio gaseoso que altera la relación ventilación/perfusión (V/Q). La hipoxemia secundaria es el estímulo que desencadena la taquipnea con el fin de aumentar la ventilación minuto, lo que genera hiperinflación en zonas preservadas sin modificar las zonas colapsadas o condensadas, aumenta aún más el cortocircuito intrapulmonar y agrava la hipoxia tisular.

Se han descrito tres etapas clínicas:

1. La primera abarca las primeras 24 h, en las cuales el paciente presenta signos y síntomas leves y los hallazgos radiológicos son inespecíficos, lo que

**Cuadro 15–3. Conferencia–Consenso Americano–Europea (AECC) 1994. Criterios para lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo**

Tiempo	Aparición aguda
Oxigenación	ALI: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg (40 kPa) SIRA: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mmHg (26.7 kPa) a pesar de la PEEP elevada
Radiografía de tórax	Infiltrados bilaterales en los cuatro cuadrantes en la placa de tórax frontal
Presión de oclusión de la arteria pulmonar	$\leq 18$ mmHg sin evidencia de hipertensión auricular izquierda



**Figura 15–1.** Radiografía y tomografía de tórax en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

en ocasiones hace confundir con etapas iniciales de neumonía, broncoaspiración o lesión pulmonar inducida por ventilador (LPV). En esta etapa suele encontrarse taquipnea e hipoxemia que pueden ser controlables, pero que requieren concentraciones elevadas de oxígeno.

2. Después de las primeras 24 h el paciente presenta estertores crepitantes diseminados acompañados de hallazgos radiológicos caracterizados por infiltrado alveolar y broncograma aéreo; la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax suele mostrar consolidación pulmonar con distribución irregular, y en ocasiones grandes zonas de colapso pulmonar. Los estudios de gasometría arterial muestran hipoxemia grave, que es refractaria al tratamiento, con altas concentraciones de oxígeno y el índice de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ) persistentemente menor de 200 mmHg. En esta etapa la mayoría de los pacientes requieren ventilación mecánica invasiva (figura 15–1).
3. Entre el tercero y el quinto días de iniciados los síntomas, y si no se establece un tratamiento oportuno y adecuado, el pulmón presenta una grave reacción fibrótica, lo que lo convierte en un pulmón rígido y poco distensible. En esta etapa pueden aparecer complicaciones como barotrauma e volutrauma, infecciones agregadas, y los pacientes pueden evolucionar con SIRA tardío y disfunción orgánica múltiple.<sup>2</sup>

El daño alveolar difuso evoluciona de manera secuencial, de tal modo que se pueden reconocer tres fases histopatológicas del síndrome:

1. La primera fase, o fase exudativa, se presenta a partir y junto con las primeras manifestaciones clínicas, y se ha descrito en etapas muy tempranas in-

mediatas. Los cambios histológicos más tempranos son la congestión capilar pulmonar y el edema intersticial. Los alveolos se encuentran llenos de una gran cantidad de líquido que se extiende a lo largo de la superficie alveolar formando membranas hialinas, las cuales se caracterizan por gran cantidad de fibrina, proteínas, complemento, inmunoglobulinas, neutrófilos y neumocitos tipo I necrosados. En esta etapa aparecen microatelectasias y hemorragias puntiformes en el parénquima pulmonar.<sup>12-14</sup>

2. La fase proliferativa se presenta de cinco a siete días después de haberse iniciado los síntomas y se caracteriza por hiperplasia de los neumocitos tipo II con metaplasia escamosa del epitelio bronquial y alveolar. Existe atipia celular, que en ocasiones puede ser confundida con procesos carcinomatosos, hay proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, los cuales migran hacia la luz alveolar y hacen que las membranas hialinas se conviertan en fibras de colágeno. Como respuesta compensadora existe un proceso de organización y los neumocitos proliferan e incorporan el exudado al espacio intersticial, lo que produce fibrosis intersticial, y si el estímulo persiste aparece fibrosis diseminada intraluminal e intersticial y evoluciona a una tercera etapa.
3. En la fase fibrótica la imagen en “panal de abejas” es similar a la que se observa en pacientes con fibrosis pulmonar, y una de las principales complicaciones que se presentan es la hipertensión pulmonar secundaria. La hipertensión pulmonar que se encuentra en estos pacientes está directamente relacionada con la intensidad y la gravedad del daño alveolar. La hipoxia que genera vasoconstricción, el edema y la lesión endotelial tienen un papel preponderante en etapas iniciales<sup>12,13</sup> (cuadro 15-4).

El diagnóstico del origen intrapulmonar o extrapulmonar ha tomado relevancia en los últimos años, ya que hay un buen número de publicaciones en las que se

**Cuadro 15-4. Características histopatológicas del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda**

Fase exudativa	Fase proliferativa	Fase fibrótica
1 a 5 días	3 a 10 días	Más de 10 días
Necrosis de células alveolares tipo 1 y células endoteliales	Proliferación de células alveolares tipo 2	Fibrosis pulmonar
Lesión de barrera endotelial	Migración de fibroblastos	Espacios microquísticos
Edema intersticial	Transformación de exudado a tejido colágeno intersticial e intraalveolar	Formación de bulas
Membranas hialinas	Enderteritis obliterante	Bronquiectasias
Perdida de surfactante alveolar	Microtrombosis	Imagen en panal de abeja

**Cuadro 15–5. Características diferenciales entre SIRA primario y SIRA secundario**

Característica	SIRA primario	SIRA secundario
Patrón radiológico	Infiltrados asimétricos	Vidrio despulido, uniforme y simétrico
Mecánica pulmonar	Consolidación	Consolidación y colapso pulmonar
Respuesta a reclutamiento pulmonar	Menor respuesta, baja distensibilidad	Mejor respuesta a técnicas de reclutamiento y mejor distensibilidad
Mortalidad	Dependiente de causa: neumonía 20 a 40%	Dependiente de la causa: 50 y 60%

establecen diferencias en las manifestaciones clínicas, radiológicas e histológicas, e inclusive en los patrones de evolución y riesgo de complicaciones, así como en la respuesta al tratamiento<sup>15–19</sup> (cuadro 15–5).

## FISIOPATOLOGÍA

Con el desarrollo de nuevas técnicas de mapeo genético se han descrito, en muestras de animales y de humanos que desarrollaron SIRA, unos 3 000 genes expresados; de ellos sólo 69 se han ligado a algún mecanismo directamente relacionado con la lesión alveolocapilar (IL–6, acuaporina–1, [AQP–1], inhibidor del activador del plasminógeno–1, [PAI–1], etc.). Particularmente el gen GADD 45a (gen considerado ontogénico, que es expresado después de daño genético y estrés celular) está directamente ligado al daño endotelial. Su sobreexpresión acelera la apoptosis celular y actúa de manera negativa sobre la proliferación de células T. Se ha encontrado sobreexpresado en modelos animales y humanos de SIRA y aún se desconocen sus efectos específicos, pero se ha demostrado que facilita el aumento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar<sup>20</sup> (cuadro 15–6).

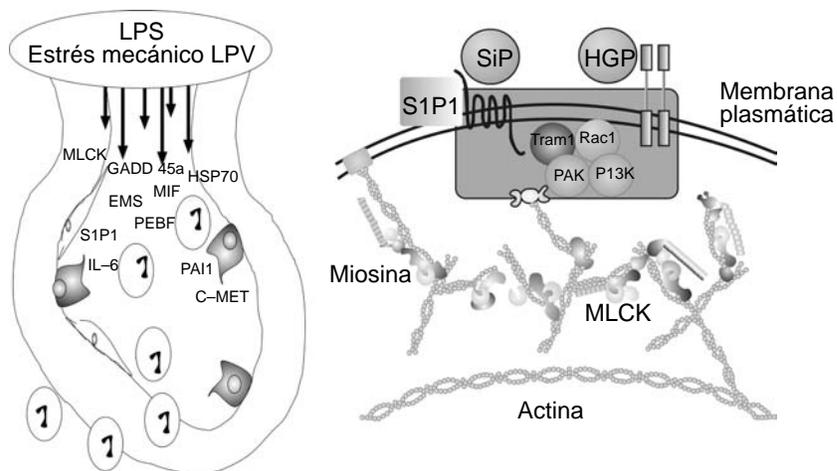
El aumento de la permeabilidad endotelial y de la congestión alveolar está mediado por la activación de genes específicos que permiten la síntesis y la respuesta de componentes del citoesqueleto endotelial. La MLCK (*myosin light chain kinase*) es un componente especial del citoesqueleto celular que a través de la unión a proteínas cinasas y ante estímulos como factores de crecimiento generan señales que modifican las propiedades de permeabilidad de las células endoteliales. El gen de la MLCK incluye tres isoformas, de las cuales la isoforma no muscular es un componente esencial del citoesqueleto de diferentes grupos celulares, incluyendo el endotelial. Se ha demostrado que la deficiencia de la isoforma no muscular en modelos murinos los hace menos susceptibles al SIRA inducido por lipopolisacáridos (LPS), mientras que su sobreexpresión, también en modelos

**Cuadro 15–6. Genes ligados a susceptibilidad en SIRA**

Genes	Genes
Interleucina 1B	CCAAT
Interleucina 6	Receptor de interleucina 1
Factor tisular/tromboplastina	Receptor de adrenomodulina
Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1	Receptor tipo 4 de quimiocinas
Ciclooxigenasa	Proteína alfa 1 de unión Gap (conexina 43)
Interleucina 13	Receptor tipo II de interleucina 1
Acuaporina 1	GADD45a
Receptor de plasminógeno	Gen 1 de translocación de células B
Receptor de urocinasa	Proteína espasmolítica-1
Fibrinógeno alfa	

murinos, los hace más susceptibles a presentar SIRA. Recientemente se demostró la asociación de MLCK con la susceptibilidad para desarrollar SIRA en humanos con sepsis, en los que se han encontrado 50 polimorfismos simples. Esta asociación también ha sido confirmada recientemente en pacientes con politrauma que desarrollan SIRA<sup>21–25</sup> (figura 15–2).

A nivel local se produce una activación del sistema del complemento, creación de toxinas anafilácticas (C3a, C5a) y quimiotácticas sobre los polimorfonucleares, lo que recluta mayor cantidad de estas células y crea acúmulos de leucocitos a nivel intersticial, que aumentan su capacidad de fagocitosis y quimiotaxis facilitando la migración hacia la luz intraalveolar. Durante esta activación y recluta-



© Editorial Aflit. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 15–2.** Componentes del citoesqueleto ligados a aumento de permeabilidad endotelial en SIRA.

miento se genera una serie de radicales tóxicos de oxígeno (superóxido, radical hidróxilo, peróxido de hidrógeno, radical perhidróxilo y oxígeno simple), así como proteasas (elastasa, colagenasa y catepsinas), las cuales ocasionan grave daño a la membrana de los neumocitos tipo I y II, ocasionando necrosis celular masiva, así como pérdida de surfactante alveolar. Esto agrava el cortocircuito y la relación V/Q, generando hipoxemia refractaria, que a su vez es también un estímulo intenso para la formación de radicales libres de oxígeno. Las componentes del complemento C3a, C5a también activan a los macrófagos alveolares, los que sintetizan y secretan potentes citocinas proinflamatorias TNF, IL-1, IL-6 y factor activador plaquetario (FAP), que desencadenan respuestas proinflamatorias intensas a nivel local y sistémico, así como mejoran el reclutamiento y la activación de células mononucleares y linfocitos T.

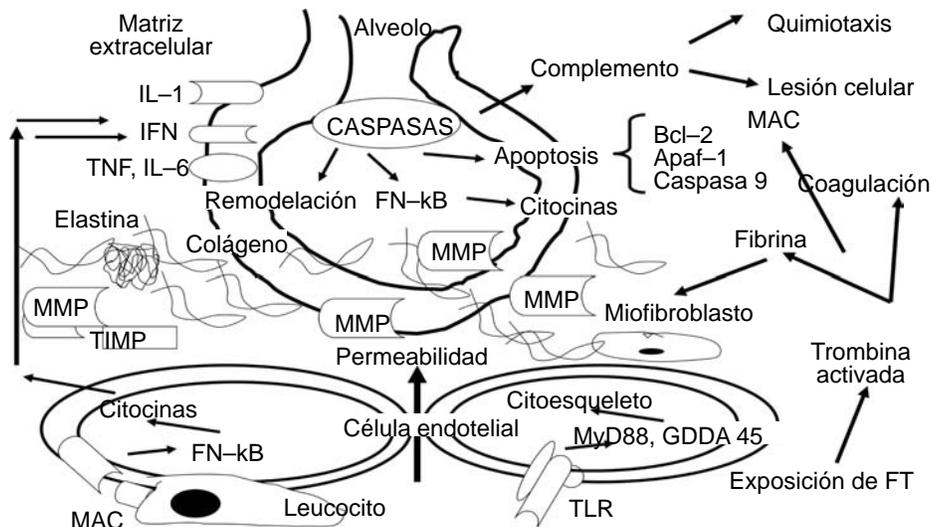
Durante las etapas iniciales de respuesta endotelial hay activación de la cascada de la coagulación sanguínea; el daño endotelial genera la producción de factor tisular, lo cual estimula la sobreproducción de trombina, que al tener efectos inmunomoduladores genera la sobreexpresión de moléculas de adherencia endotelial y vascular (P-selectina, L-selectina, V-CAM, I-CAM), que mejoran el reclutamiento y la adherencia de los leucocitos al endotelio y facilitan la migración celular intersticial e intraalveolar. Así, también estimula la producción excesiva de fibrina, que se acumula en el espacio alveolar y crea una red de soporte para el acúmulo de células del sistema fagocítico mononuclear, eritrocitos y neumocitos necrosados.

Este incremento del edema intersticial e intraalveolar ocasiona pérdida de la capacidad protectora del surfactante alveolar, lo que incrementa la tensión superficial a lo largo del epitelio alveolar, produciendo colapso alveolar por atelectrauma, lisis de células epiteliales y biotrauma, fenómeno que agrava la respuesta inflamatoria local y multisistémica (figura 15-3).

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento que hasta ahora ha demostrado disminuir las complicaciones y la mortalidad es el uso de técnicas de protección pulmonar. Otros tratamientos, como el uso de esteroides, óxido nítrico, prostaglandina, oxigenación con membrana extracorpórea, surfactante, ventilación líquida, ventilación de alta frecuencia, etc., hasta el momento no han demostrado disminuir la mortalidad. La ventilación no invasiva en el tratamiento del SIRA ha tenido un auge reciente, no obstante que está demostrado que sólo retrasa el tiempo y la decisión de apoyo mecánico invasivo, por lo que no se recomienda.

Indudablemente, en el contexto del paciente con SIRA secundario a sepsis grave o choque séptico el tratamiento debe ser guiado por los lineamientos estableci-



**Figura 15-3.** Fisiopatología del SIRA. MMP: metaloproteinasas; IL-1, IL-6: interleucinas 1 y 6; TNF: factor de necrosis tumoral; TLR: receptor Toll; FN-kB: factor nuclear kB; MAC: moléculas de adhesión celular (integrinas, selectinas, VCAM); TIMP: inhibidores de metaloproteinasas.

dos de la campaña de sobrevida en sepsis, haciendo hincapié en que el control oportuno de la causa desencadenante es la meta terapéutica, y que se cuenta con otros tratamiento adyuvantes, como la inmunomodulación (proteína C activada recombinante humana), que han demostrado disminuir significativamente la mortalidad en grupos de pacientes con SIRA por sepsis y SIRA primario.<sup>26-28</sup>

### Tratamiento hídrico de los pacientes con SIRA

En años recientes se ha creado polémica sobre el uso y abuso de coloides y cristaloideos en la reanimación de los pacientes con sepsis y de las complicaciones secundarias a nivel pulmonar. Estudios publicados en años anteriores demostraban disminución en los días sin ventilación mecánica, pero sin cambios significativos en la mortalidad de los grupos tratados con terapias conservadoras o con la administración de soluciones con albúmina y diuréticos.<sup>29,30</sup>

Recientemente se han publicado los resultados del estudio llevado a cabo por *The National Heart, Lung, and Blood Institute, Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network (ARDS Network)*, en el que se demostró que no existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento conservador vs. liberal, pero sí mejoría en los índices de oxigenación, días sin apoyo mecánico

ventilatorio y menos días de estancia en la UTI. No obstante, y a pesar de estos resultados, su aplicación no es posible para todos los pacientes, ya que la población estudiada no fue homogénea, y quienes responden mejor a la terapia conservadora son los pacientes con SIRA de origen primario y en quienes no tengan la necesidad de una terapia de reemplazo hídrica agresiva.<sup>31</sup>

### **Técnicas de reclutamiento y protección pulmonar**

En años recientes se ha acuñado el término ventilación protectora pulmonar (VPP) para nombrar las técnicas de ventilación mecánica que están dirigidas a evitar la progresión del SIRA. Estas técnicas se basan en evitar el colapso y la sobredistensión alveolar, y para ello sus principales lineamientos incluyen evitar volúmenes y presiones pulmonares lesivos, así como mejorar el reclutamiento de alveolos colapsados y mantenerlos abiertos durante todo el ciclo respiratorio.<sup>32,33</sup>

Los estudios más cuestionados en cuanto a su metodología han demostrado que el tratamiento con volumen corriente de no más de 6 mL/kg y presiones meseta menores de 35 cmH<sub>2</sub>O mejoran la mortalidad, a diferencia de grupos tratados con modos de ventilación convencionales. No obstante, se ha demostrado que los grupos de comparación han sido manejados con técnicas de ventilación mecánica más agresivas, que incluyen volumen corriente elevado y presiones meseta elevadas, reflejándose en mayor mortalidad. Aunque aún no hay un acuerdo total, se establece que es benéfico manejar volumen corriente bajo de 6 mL/kg y presiones meseta menores de 35 cmH<sub>2</sub>O.<sup>34</sup>

La aplicación de PEEP permite tener abiertos los alveolos no colapsados, evitando el cizallamiento de las paredes alveolares y el atelectrauma. Así, también

**Cuadro 15–7. Principios de manejo generales del SIRA**

<b>Soporte no ventilatorio</b>	<b>Ventilación mecánica</b>
Identificación temprana y tratamiento agresivo de la causa	Volumen corriente de 6 mL/kg (basado en peso corporal ideal)
Complicaciones mínimas potenciales, así como infecciones nosocomiales, sangrado gastrointestinal y tromboembolismo	Pplat < 30 cmH <sub>2</sub> O
Nutrición inicial apropiada	Oxigenación adecuada: PaO <sub>2</sub> = 55 a 80 mmHg o SPO <sub>2</sub> de 88 a 95%
Mantenimiento adecuado de los niveles de sedación para facilitar la sincronía ventilador-paciente	Remoción de anhídrido carbónico adecuada, mínima toxicidad de oxígeno manteniendo FIO <sub>2</sub> < 60%
Evitar en lo posible sedación prolongada y relajantes neuromusculares	Reclutamiento alveolar máximo con niveles apropiados de PEEP

se consideraba que el mantener niveles altos de PEEP permitiría el reclutamiento de unidades alveolares colapsadas; sin embargo, se ha demostrado que aun con presiones de PEEP elevadas no se logra vencer la presión de apertura alveolar y por lo tanto el daño es mayor en las unidades alveolares sobredistendidas. No existe diferencia en la mortalidad si se utilizan de manera constante niveles de PEEP elevados ( $> 13$  cmH<sub>2</sub>O) o menores (6 a 8 cmH<sub>2</sub>O). Por ello la mejor forma de aplicación de PEEP como técnica de reclutamiento y apertura pulmonar es con técnicas de ventilación con presión controlada y niveles altos de PEEP por cortos espacios de tiempo.<sup>35,36</sup>

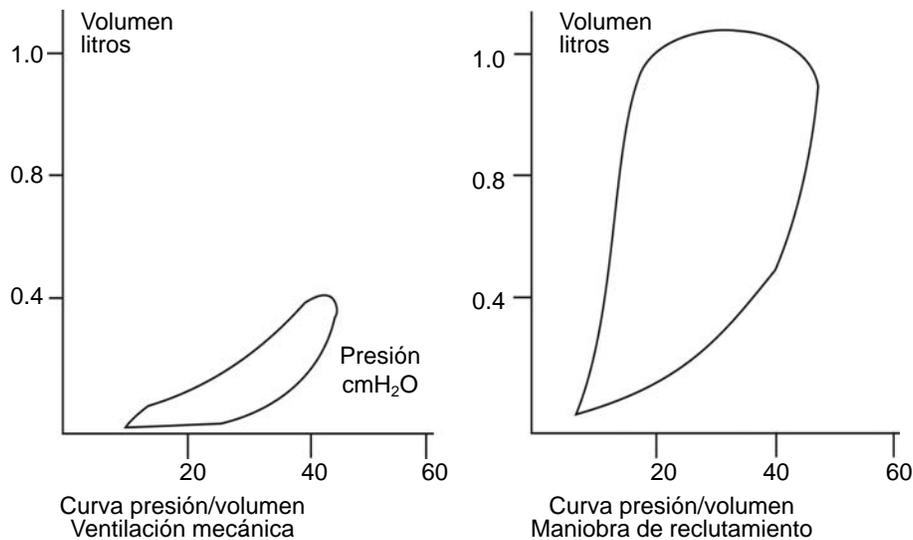
Las técnicas de reclutamiento alveolar son diversas; el éxito de las maniobras depende de la combinación de PEEP, de ventilación en control de presión y del tiempo que se apliquen. No obstante, la respuesta a la técnica de reclutamiento pulmonar dependerá del mecanismo de lesión (SIRA primario o SIRA secundario).

Amato y col. basaron su técnica de reclutamiento en el monitoreo de la curva de P-V, en la cual monitoreaban los cambios que surgían por la aplicación de presión positiva continua de 40 cmH<sub>2</sub>O con PEEP de 2 cmH<sub>2</sub>O por arriba del punto de inflexión inferior durante 40 seg; su principal resultado fue que encontraron incremento en el índice de oxigenación con respecto al basal después de aplicar las medidas de reclutamiento. Al término de aplicar la maniobra y para prevenir el desreclutamiento se mantuvo una PEEP elevada, en promedio de 16 cmH<sub>2</sub>O. Se ha demostrado que esta técnica requiere aplicación constante para evitar el desreclutamiento y que, independientemente de la presión inspiratoria aplicada, la sobredistensión de los alveolos reclutables es más frecuente y con mayor incidencia de barotrauma<sup>37,38</sup> (figura 15-4).

Grasso y col. estudiaron a pacientes ventilados con técnica de protección pulmonar y emplearon como maniobra de reclutamiento alveolar presión positiva continua de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 40 seg. Clasificaron como respondedores a los pacientes que tuvieron incremento en el índice de oxigenación de más de 50% posterior a la maniobra. De manera secundaria, los hallazgos demostraron que los pacientes que mejor respondían a la maniobra de reclutamiento eran los que tenían mayor o mejor distensibilidad pulmonar, quienes tenían SIRA secundario, menos tiempo de ventilación mecánica y presentaban menores cambios hemodinámicos con las maniobras de reclutamiento. Confirmaron que la respuesta a las técnicas de reclutamiento no dependía por completo de la maniobra en sí, sino de factores como tipo de lesión pulmonar, etapa del SIRA y estabilidad hemodinámica previa.<sup>39</sup>

### Posición en decúbito prono

La posición en decúbito prono no es una maniobra que permita una distribución homogénea del gradiente gravitacional de inflación alveolar con distribución



**Figura 15-4.** Curva de presión volumen antes y después de reclutamiento.

hacia las áreas dependientes del pulmón. Se utiliza para mejorar la oxigenación y la capacidad residual funcional pulmonar en pacientes con SIRA grave. Esta mejoría se logra a través de los cambios en la presión hidrostática pulmonar, del flujo sanguíneo pulmonar, el peso del corazón y la morfología de la pared torácica.<sup>40</sup>

El decúbito prono mejora la expansión del diafragma y cambia la capacidad residual funcional, ya que las presiones pleurales son más uniformes, permite la expansión torácica y evita la formación de atelectasias. De la misma manera, los efectos de las maniobras de reclutamiento alveolar son mayores y sostenidos por más tiempo.

A pesar de que el decúbito prono mejora la oxigenación en SIRA hasta en 65% de los casos, no ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que no se recomienda su uso para todos los pacientes con SIRA. En modelos experimentales en animales y estudios *post hoc* se ha descrito un mínimo aumento de la supervivencia, sobre todo en pacientes más graves o con índices de gravedad medidos por SAPS II (*simplified acute physiology score*), comparados con pacientes con índices de oxigenación mayores o ventilados sin técnicas de protección pulmonar.<sup>41,42,46</sup>

## Esteroides en SIRA

La justificación teórica de la administración y el posible efecto benéfico de los esteroides es precisamente la capacidad inmunomoduladora que atenúa la res-

puesta inflamatoria, así como la capacidad de la síntesis de tejido fibroso cicatrizal. De ahí que se hayan descrito diferentes protocolos de administración, todos ellos dirigidos a evitar la progresión de la etapa proliferativa a la fibrótica.

El primero de ellos, basado en la administración de dosis altas por cortos periodos de tiempo (30 mg/kg/4 dosis), no demostró disminuir significativamente la mortalidad cuando se comparó con el grupo no tratado o con el grupo al que se le administraron dosis bajas. Concurrentemente se demostró aumento del riesgo de complicaciones infecciosas, así como mejoría no significativa en la mortalidad y los parámetros respiratorios.<sup>43</sup>

Una vez que se demostró que las dosis altas de esteroide no beneficiaban la evolución del SIRA se probaron esquemas de tratamiento basados en las llamadas dosis moderadas y de reducción, basándose en el hecho teórico de que la administración continua por un tiempo moderado atenuaría la respuesta inmunitaria y de fibrosis a nivel alveolar. Los primeros esquemas utilizaron metilprednisolona en dosis de 2 mg/kg el primer día; 2 mg/kg/día los días 2 a 14; 1 mg/kg los días 15 a 21; 0.5 mg/kg los días 22 a 28; 0.25 mg/kg los días 29 y 30, y 0.125 mg/kg los días 31 y 32. Con este protocolo de tratamiento se demostró disminución significativa de la mortalidad hospitalaria (12 vs. 67%), así como retiro más temprano del ventilador mecánico. La variación de dosis de este protocolo de tratamiento ha demostrado también disminuir los días de soporte ventilatorio mecánico, pero no ha logrado mostrar disminución en la mortalidad global.

Este fenómeno quedó al descubierto con lo demostrado por el grupo de *The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network* (ARDSNet), que publicó sus resultados en 2006, en donde no encontró diferencia significativa en la mortalidad, y sólo disminución de los días de ventilación mecánica en el grupo tratado.<sup>44-47</sup>

En análisis posteriores del ARDSNet se demostró que el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento en los primeros 7 a 13 días de diagnosticado el SIRA tenían mejor pronóstico que los pacientes que recibieron tratamiento 14 días después; esto aún no tiene explicación.<sup>50-53</sup>

Más recientemente, en julio de 2008, se publicó un nuevo metaanálisis de todos los estudios en donde se han utilizado esteroides en SIRA. Sus conclusiones más importantes son que confirma que no existe beneficio en el uso preventivo, que disminuye los días de soporte ventilatorio, que no aumenta el riesgo de infecciones con dosis moderadas y que tiene discreta disminución de la mortalidad en grupos específicos de pacientes.<sup>48</sup>

## Ventilación de alta frecuencia

En la ventilación de alta frecuencia (VAF) se usa una fuente con flujo pulsátil a alta frecuencia que se introduce a alta presión en las vías respiratorias. En años

anteriores la VAF tomó un repunte en el tratamiento del SIRA en pacientes adultos; no obstante, se ha restringido su uso sólo como terapia de rescate por la baja disponibilidad de los equipos y los fracasos en mejorar la mortalidad.

La mayoría de estas técnicas y protocolos de VAF van agregadas con técnicas de reclutamiento, las cuales se recomienda aplicar una vez que se haya conectado por primera vez al equipo y cuando sean necesarias.

Independientemente de la técnica utilizada, se ha demostrado que no existe diferencia significativa en la mortalidad de los grupos tratados y sólo mejoría en la oxigenación; por este motivo aún se considera como terapia de rescate.<sup>49-53</sup>

## **Óxido nítrico**

Su uso terapéutico en SIRA fue descrito por primera vez en 1989 y se fundamenta en la relajación del músculo liso vascular, que mejora la perfusión alveolar y disminuye los cortocircuitos intrapulmonares, mejorando la oxigenación; se han reportado porcentajes de respuesta de hasta 50% en pacientes sépticos y de más de 60% en pacientes no sépticos.

La mejoría en la oxigenación se observa desde los primeros minutos, seguida de disminución progresiva de las presiones intrapulmonares y disminución de las concentraciones de oxígeno requeridas; estos resultados se han logrado con dosis desde 0.1 ppm (partes por millón), y hay reportes en donde se han utilizado hasta 40 ppm. Dosis más elevadas no son recomendadas.

No obstante, y a pesar de la mejoría en la oxigenación observada en las primeras 4 h en los pacientes tratados, se ha demostrado que después de 24 a 48 h la diferencia no es significativa, y aunque no existe riesgo elevado de complicaciones cardiopulmonares con el uso de óxido nítrico, la mayoría de los estudios sólo han reportado mejoría en la oxigenación, disminución en los días de soporte ventilatorio y disminución en las presiones intrapulmonares, pero sin resultados significativos en la reducción de la mortalidad.<sup>50-52</sup>

## **Surfactante**

En la actualidad el uso terapéutico en SIRA es con surfactante sintético y con un compuesto recombinante creado por ingeniería genética. No obstante, la mayoría de los estudios en donde se ha probado el uso terapéutico mostraron mejoría en la oxigenación, aunque no significancia estadística para disminuir la mortalidad.<sup>53,54</sup>

Estudios hechos en la última década con compuestos recombinantes y enriquecidos con diferentes compuestos de proteínas asociadas a surfactante, en pro-

tolos de dosis crecientes, han demostrado mejoría en la oxigenación, disminución en la concentración de IL-6 en lavado broncoalveolar y disminución de los días de ventilación mecánica. Sin embargo, aunque algunos estudios han mostrado disminución de la mortalidad a 28 días, cuando se comparan a largo plazo no existe significancia estadística.<sup>55-59</sup>

## Prostaglandinas

En pacientes con SIRA las prostaglandinas mejoran el flujo sanguíneo pulmonar a los alveolos ventilados, lo que mejora la oxigenación y disminuye la hipertensión pulmonar. En la actualidad están en estudio terapéutico la prostaglandina E1 (PGE1), la prostaciclina G1 (PGI<sup>2</sup>) e inhibidores de tromboxano y de 5-lipooxigenasa.

La administración de PGE1 disminuye la presión pulmonar media, las resistencias pulmonares y vasculares sistémicas, aumenta el índice cardiaco y la disponibilidad de oxígeno, aunque aumenta el consumo cardiaco. En estudios iniciales con humanos se demostró mejoría en la oxigenación, en la hemodinámica pulmonar y sistémica, y disminución de la mortalidad a 30 días en un subgrupo específico de pacientes tratados tempranamente.<sup>60-63</sup>

Los estudios en modelos animales realizados hasta el momento con PGI<sup>2</sup> han mostrado mejoría en la hemodinámica pulmonar; no obstante, no han demostrado mejoría en la oxigenación ni en la mortalidad del grupo tratado. De forma similar, los estudios con inhibidores de tromboxanos y de leucotrienos, *ARDS Network trial KARMA (Ketokonazole and Respiratory Management in Acute Lung Injury and Adult Respiratory Distress Syndrome)*, no han demostrado diferencias significativas entre ambos grupos.<sup>64-66</sup>

## Beta-agonistas

Estos fármacos han demostrado prevenir el secuestro de neutrófilos intraalveolares, potenciar la apoptosis de leucocitos, evitar la lesión de neumocitos tipo II y estimular la síntesis de surfactante, así como evitar el daño epitelial en cierto tipo de infecciones bacterianas. A nivel experimental han demostrado mejorar la distensibilidad pulmonar y la mecánica ventilatoria. En la actualidad la terbutalina y el salbutamol son los fármacos que están en estudio.<sup>67,68</sup>

## Relajantes neuromusculares

Se ha demostrado que los relajantes musculares reducen el consumo de oxígeno, mejoran y permiten el acoplamiento del paciente a la ventilación mecánica, me-

joran la distensibilidad pulmonar, disminuyen las presiones pico y media, así como disminuyen el riesgo de barotrauma. Recientemente ciertos estudios han demostrado que su uso por no más de 24 h (cis-atracurio) mejora la dinámica y la distensibilidad pulmonar disminuyendo el grado de inflamación y lesión inducidas por la ventilación mecánica. No obstante, hasta la fecha no existen estudios clínicos que sustenten el uso habitual en los pacientes con SIRA.

### **Oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC)**

Hasta el momento la OMEC (ECMO, por sus siglas en inglés) y la asistencia pulmonar extracorpórea (APEC, ECLA, por sus siglas en inglés) han mostrado resultados no concluyentes en la mejoría de la hemodinámica pulmonar y la oxigenación, debido principalmente a que los estudios que se han realizado han sido retrospectivos y los estudios prospectivos han carecido de significancia estadística para demostrar disminución de la mortalidad. El estudio CESAR (*Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure*) no ha demostrado resultados definitivos que recomienden el uso de la OMEC como terapia habitual en los pacientes con SIRA<sup>69-72</sup> (figura 15-5).

### **CONCLUSIONES**

Actualmente se reconocen patrones de respuesta genética que regulan la respuesta inmunopatológica de la membrana alveolocapilar. Estos patrones genéticos involucran polimorfismos que se encargan de estimular la síntesis de moléculas inflamatorias, y componentes estructurales de la membrana de la célula endotelial que aumentan la permeabilidad y facilitan la congestión alveolar.

En la actualidad, en el tratamiento de los pacientes con SIRA son pocas las intervenciones terapéuticas que han demostrado disminuir la mortalidad generada por éste.

Las técnicas de reclutamiento pulmonar han mostrado ser efectivas para mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar. Aunque hoy en día no existe consenso de cuál es la mejor técnica, se acepta que son más útiles para disminuir el atelectrauma que para mejorar el reclutamiento de unidades alveolares completamente colapsadas. Las técnicas de reclutamiento pulmonar sólo son útiles en las fases iniciales del SIRA, ya que se ha demostrado que no mejoran la oxigenación en etapas tardías y se asocian a mayor incidencia de barotrauma y aumento del cortocircuito intrapulmonar.

Otras intervenciones terapéuticas han demostrado ser efectivas en mejorar la oxigenación, disminuir los días de soporte ventilatorio, así como en mejorar la

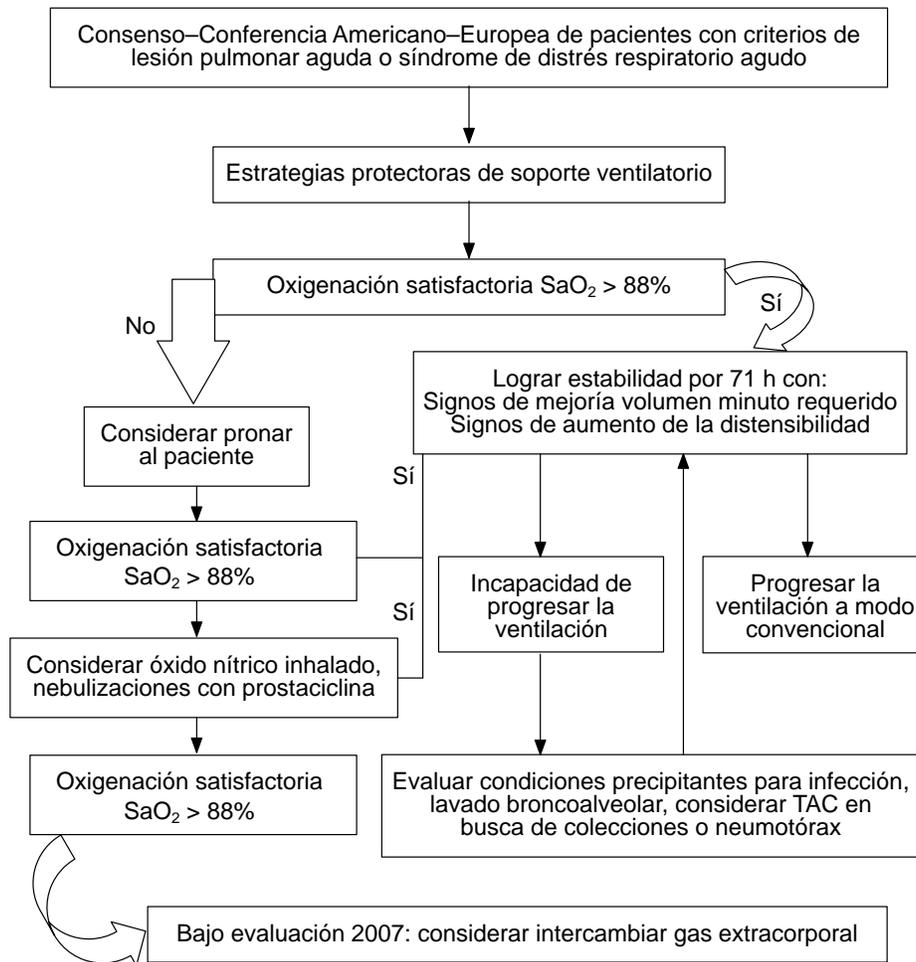


Figura 15-5. Algoritmo terapéutico del tratamiento del SIRA.

hemodinámica y la mecánica pulmonar, aunque sin repercusión directa sobre la mortalidad y con el riesgo de aumentar las complicaciones graves.

## REFERENCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL *et al.*: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
2. Zambon M, Vincent JL: Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008;133:1120-1127.

3. **Bersten AD, Edibam C, Hunt T et al.:** Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:443–448.
4. **Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al.:** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685–1693.
5. **MacCallum NS, Evans TE:** Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:43–49.
6. **Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin PD et al.:** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685–1693.
7. **Bernard GR, Artigas KL, Brigham J, Carlet K, Falke L et al.:** The American–European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–824.
8. **Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al.:** Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999;282:52–61.
9. **Cooke CR, Hudson LD, Rubinfeld DG:** Predictors of hospital mortality in a population–based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2008;36:1412–1420.
10. **Ware LB:** Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med* 2005;33:217–222.
11. **Ware LB, Matthay MA:** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342: 1334–1349.
12. **Méndez LJ, Hubmayr DR:** New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:29–36.
13. **Costello ML, Costello Matéu O, West JB:** Stress failure alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Resp Dis* 1992;145:1446–1455.
14. **McDevitt M, Willborn W et al.:** Ultra structure of the lung after ventilation. *Br J Exp Pathol* 1982;63:401–407.
15. **Peñuelas O, Esteban A, Frutos Vivar F, Aramburu J:** Validity of the diagnostic criteria of the acute respiratory distress syndrome. *Med Intens* 2006;30:212–217.
16. **Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M et al.:** Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT clinical and functional correlations. *Radiology* 1999;213:545–552.
17. **Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P et al.:** Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3–11.
18. **Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee TS et al.:** Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 2001;27:477–485.
19. **Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keeman P, Brun BC,** para el Canadian Critical Care Trials Group: The attributable morbidity and mortality of ventilator–associated pneumonia in the critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249–1256.
20. **Kamp R, Sun X, García JN:** Making genomics functional. Deciphering the genetics of acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:348–353.
21. **Dudek SM, García JG:** Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001;91:1487–1500.
22. **García JG, Davis HW, Patterson CE:** Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. *J Cell Physiol* 1995;163: 510–522.
23. **García JG, Verin AD, Herenyiova M, English D:** Adherent neutrophils activate endothe-

- lial myosin light chain kinase: role in transendothelial migration. *J Appl Physiol* 1998;84:1817–1821.
24. **Gao L, Grant AV, Rafaels N, Stockton PM, Watkins T et al.:** Polymorphisms in the myosin light chain kinase gene that confer risk of severe sepsis are associated with a lower risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1111–1118.
  25. **Christie JD, Aplenc R, Li M, Lanken PN, Fuchs B et al.:** Variation in the MYLK gene is associated with development of acute lung injury following major trauma. *Crit Care Med* 2008;33:124–128.
  26. **Dellinger RP, Carlet JM et al.:** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
  27. **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al.:** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
  28. **Vincent JL, Bernard GR, Beale R et al.:** Drotrecogin alfa (activated) in treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE. *Crit Care Med* 2005;33:2666–2777.
  29. **Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al.:** Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.
  30. **Reising CA, Chendrasekhar A, Wall PL, Paradise NF, Timberlake GA et al.:** Continuous dose furosemide as a therapeutic approach to acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J Surg Res* 1999;82:56–60.
  31. The ARDS Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.
  32. **Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E:** How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:69–76.
  33. **Lapinsky SE, Mehta S:** Bench-to bedside review: recruitment and recruiting maneuvers. *Critical Care* 2005;9:60–65.
  34. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–1308.
  35. **Pelosi P, Goldner M, McKibben A et al.:** Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:122–130.
  36. **Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesanti A et al.:** Regional effects and mechanism of positive end expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993;269:2122–2127.
  37. **Hickling KG:** The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:194–202.
  38. **Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM et al.:** Effect protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–354.
  39. **Grasso S, Mascia L, Del Turco M et al.:** Effects of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002;96:795–802.
  40. **Carrillo ER, Contreras DV:** Reclutamiento alveolar y decúbito prono para el manejo del síndrome de insuficiencia respiratoria. *Med Int Mex* 2005;21:60–68.
  41. **Pelosi P, Masherani TD et al.:** Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:387–393.
  42. **Rowe C:** Development of clinical guidelines for prone positioning in critically ill adults. *Nurs Crit Care* 2004;9:50–57.
  43. **Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al.:** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565–1570.

44. **Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al.:** Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671–1684.
45. **Leaver KS, Evans TN:** Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2007;335:389–394.
46. **Bream Rouwenhorst HR, Beltz EA, Ross MB, Moores KG:** Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:29–36.
47. **Schuster KM, Alouidor R, Barquist ES:** Nonventilatory interventions in the acute respiratory distress syndrome. *J Intens Care Med* 2008;23:19–32.
48. **Meter JV, John P, Graham PL et al.:** Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006–1009.
49. **Wunsch H, Mapstone J:** High-frequency ventilation *versus* conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD004085.
50. **McIntyre RC, Moore R, Moore EE et al.:** Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1995;39:418–425.
51. **Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al.:** Inhaled nitric oxide in ARDS Study Group, effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15–23.
52. **Lundin S, Mang H, Smithies M et al.:** The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide: inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intens Care Med* 1999;25:911–919.
53. **Richman PS, Spragg RG, Robertson B, Meritt TA, Curstedt T:** The adult respiratory distress syndrome: first trials with surfactant replacement. *Eur Respir J Suppl* 1989;3:109s–111s.
54. **Spragg RG, Gilliard N, Richman P et al.:** Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;105:195–202.
55. **Weg JG, Balk RA, Tharatt S et al.:** Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;272:1432–1438.
56. **Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK et al.:** Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1417–1421.
57. **Gregory TJ, Hite RD, Hicklin G:** Dose escalation study of surfaxin delivered via broncho-pulmonary segmental lavage (BPSL) in patients with ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A178.
58. **Spragg RG, Lewis JF, Wurst W et al.:** Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1562–1566.
59. **Spragg RG, Lewis JF et al.:** Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:884–892.
60. **Tokioka H, Kobayashi O, Ohta Y, Wakabayashi T, Kosaka F:** The acute effects of prostaglandin E1 on the pulmonary circulation and oxygen delivery in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 1985;11:61–64.
61. **Holcroft JW, Vassar M, Weber CJ:** Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 1986;4:371–378.
62. **Silverman HJ, Slotman G, Bone RC et al., y el Prostaglandin E1 Study Group:** Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory

- distress syndrome: results from the Prostaglandin E1 Multicenter Trial. *Chest* 1990;98:405–410.
63. **Abraham E, Baughman R, Fletcher E et al.**, y el TLC C–53 ARDS Study Group: Liposomal prostaglandin E1 (TLC C–53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled randomized, double-blind, multi-center clinical trial. *Crit Care Med* 1999;27:1478–1485.
  64. **Domenighetti G, Stricker H, Waldspuehl B:** Nebulized prostacyclin PGI2 in acute respiratory distress syndrome: impact of primary (pulmonary injury) and secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response. *Crit Care Med* 2001;29:57–62.
  65. ARDS Network: Ketokonazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000;15: 1995–2002.
  66. **Steinberg SM, Dehring D, Gower WR, Vento JM, Cloutier CT:** Prostacyclin in experimental septic acute respiratory failure. *J Surg Res* 1983;34:298–302.
  67. **Perkins GD, McAuley DF, Richter A, Thickett DR, Gao F:** Bench to bedside review:  $\beta$ 2-agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2004;8:25–32.
  68. **Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR:** Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 1994;106:1517–1523.
  69. *Conventional ventilation or ECMO for severe adult respiratory failure.* Disponible en: <http://www.cesar-trial.org>. Consultado el 1 de julio de 2004.
  70. **Hemmila MR, Rowe SA, Bartlett RH et al.:** Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240:595–605.
  71. **Linden V, Palmer K, Reinhard J et al.:** High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure-supported ventilation. *Intens Care Med* 2000;26:1630–1637.
  72. **Mols G, Loop T, Geiger K et al.:** Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000;180:144–154.



---

## Insuficiencia renal aguda

---

*Manuel Antonio Díaz de León Ponce, Jesús Carlos Briones Garduño*

### CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

#### Definición

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome que se caracteriza por una disminución abrupta (de horas a días) de la filtración glomerular que resulta en la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración en la función renal ocurre con lesión renal en los túbulos, los vasos, el intersticio y los glomérulos, y excepcionalmente sin lesión demostrable, o puede ser producto de la exacerbación en un paciente con enfermedad renal previa. La manifestación clínica primaria de la IRA es la causa desencadenante y después por la acumulación de productos nitrogenados, principalmente urea y creatinina. Además, se caracteriza por alteraciones del flujo urinario; cuando éste es menor de 400 mL/24 h se denomina insuficiencia renal aguda clásica, oligúrica o anúrica; cuando es mayor de 400 mL/24 h se le llama no oligúrica, no clásica o de gasto alto, y los volúmenes pueden ser hasta de más de 2 000 mL/24 h. Los pacientes con IRA no oligúrica tienen mejor pronóstico que aquellos con IRA oligúrica.

Otra forma de definir la IRA es cuando en 24 h existe un aumento de 0.5 mg/dL de creatinina o reducción de la depuración de creatinina endógena de 50%, según la clasificación de RIFLE, aunque ésta da falsos positivos o negativos.

**Cuadro 16–1. Clasificación RIFLE para la IRA**

Clase	Tasa de filtración glomerular	Diuresis
Riesgo	Creatinina sérica > 1.5 o disminución del FG > 25%	< 0.5 mL/kg/h x 6 h
<i>Injury</i> (lesión)	Creatinina sérica > 2 o disminución del FG > 50%	< 0.5 mL/kg/h x 12 h
Falla	Creatinina sérica x 3, o creatinina sérica $\geq$ 4 mg/dL con un aumento agudo > 0.5 mg/dL o disminución del FG > 75%	< 0.3 mL/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Loss (pérdida)	Falla renal aguda persistente = pérdida completa de la función renal por 4 semanas	Variable
<i>End-stage</i> (enfermedad terminal)	Enfermedad renal terminal > 3 meses	Variable

La mortalidad de IRA como causa única con la terapéutica dialítica debe ser de 0% y cuando se acompaña de la falla de otros órganos vitales o forma parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple puede ser hasta de 100%.

Para establecer una clasificación uniforme para la lesión renal aguda el grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) propuso la clasificación RIFLE (por las siglas en inglés de *risk, injury, failure, loss, and end-stage kidney*). La clasificación RIFLE define tres grados de severidad que se van incrementando en los pacientes con lesión renal aguda:

1. Riesgo (clase R).
2. Lesión (clase I).
3. Falla (clase F), así como dos clases de resultados:
  - a. L por la pérdida (*loss*) de la función .
  - b. ES por estado terminal (*end-stage*) (cuadro 16–1).

### Causas de la insuficiencia renal aguda

La IRA puede deberse a disminución de la perfusión renal sin daño celular, a isquemia, nefrotoxicidad, obstrucción renal tubular, alteraciones tubulointersticiales o glomerulares. Las causas de la IRA se dividen en tres grandes grupos:

1. Prerenales.
2. Renales o intrínsecas.
3. Posrenales.

En la IRA prerrenal la función tubular y glomerular por lo general se encuentra conservada, pero la depuración está limitada por factores que comprometen la

**Cuadro 16–2. Causas de insuficiencia renal aguda prerrenal****Disminución del volumen intravascular**

- Hemorragia
- Pérdidas gastrointestinales: vómito, diarrea, succión por sonda nasogástrica
- Pérdidas renales: diuresis osmótica, diabetes insípida, insuficiencia adrenal
- Pérdidas cutáneas o por mucosas: quemaduras, hipertermia
- Pérdidas por “el tercer espacio”: pancreatitis, hipoalbuminemia, peritonitis

**Disminución del gasto cardiaco**

- Enfermedades del miocardio, válvulas, pericardio o del sistema de conducción
- Hipertensión pulmonar o embolismo pulmonar
- Vasodilatación sistémica
- Sepsis, falla hepática o anafilaxis

**Vasoconstricción renal**

- Generada por epinefrina, ergotamina, enfermedad hepática, sepsis o hipercalcemia

**Agentes farmacológicos que alteran la autorregulación renal**

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- AINE

perfusión renal. Las principales causas de la insuficiencia renal prerrenal se presentan en el cuadro 16–2.

La azotemia prerrenal es rápidamente reversible si la causa desencadenante es corregida. En los pacientes ambulatorios las causas más comunes son vómito, diarrea, fiebre, uso de diuréticos, trauma y falla cardíaca. Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a la IRA prerrenal debido a su predisposición a la hipovolemia y la alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica de la arteria renal. El uso de AINE puede desencadenar IRA en los pacientes con disminución de la perfusión renal. La ciclosporina y el tacrolimus también pueden provocar azotemia prerrenal mediante la inducción de vasoconstricción de los vasos renales de poco calibre. En los pacientes hospitalizados la IRA prerrenal se debe a menudo a falla cardíaca, disfunción hepática o choque séptico. En los pacientes quirúrgicos la azotemia prerrenal es una causa común de disfunción renal perioperatoria.

La IRA intrínseca se asocia con lesión en el parénquima renal, por lo general como resultado de lesión en un sitio primario (túbulos, intersticio, vasos o glomérulo). Las causas de la insuficiencia renal intrínseca se presentan en el cuadro 16–3. Aunque en la mayoría de los casos la isquemia renal aguda es reversible si la causa desencadenante es revertida, puede ocurrir isquemia cortical si la isquemia es severa, en especial si el proceso patológico incluye coagulación microvascular, mordedura de serpiente o anemia urémica hemolítica.

Después de la isquemia, las toxinas ocupan el segundo lugar como causantes de IRA intrínseca. Las toxinas involucradas con más frecuencia son antibióticos aminoglucósidos, radiocontraste, pigmentos hemeplatino y cisplatino. La isque-

---

**Cuadro 16–3. Causas de insuficiencia renal aguda intrínseca**

---

**Necrosis tubular aguda**

- Isquemia
- Hipoperfusión
- Choque hipovolémico
- Sepsis
- Falla cardiaca

**Nefrotoxicidad**

- Inducida por fármacos
- Aminoglucósidos
- Agentes de radiocontraste
- Anfotericina
- Cisplatino
- Acetaminofén
- Nefrotoxicidad endógena
- Hemólisis intravascular
- Rabdomiólisis

**Nefritis intersticial aguda****Inducida por fármacos**

- Penicilina
- Cefalosporinas
- Sulfonamidas
- Rifampicina
- Furosemida
- AINE

**Inducida por infección**

- Infección bacteriana
- Infección viral
- Infección por *Rickettsia*
- Tuberculosis

**Enfermedades sistémicas**

- Lupus eritematoso sistémico
- Sarcoidosis
- Síndrome de Sjögren
- Neoplásicas
- Infiltración maligna del intersticio
- Mieloma múltiple
- Idiopática

**Glomerulonefritis aguda**

- Glomerulonefritis posestreptocócica
- Glomerulonefritis posinfecciosa
- Endocarditis asociada a glomerulonefritis
- Vasculitis sistémica
- Púrpura trombocitopénica
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva

---

**Cuadro 16–3. Causas de insuficiencia renal aguda intrínseca (continuación)**

**Síndrome vascular agudo**

- Tromboembolia de la arteria renal
- Disección de la arteria renal
- Trombosis de la vena renal
- Enfermedad ateroembólica

mia y las toxinas suelen ser causante de falla renal en el paciente grave con condiciones como sepsis, cáncer de origen hematológico o inmunodeficiencia. La falla renal debida a nefritis intersticial es usualmente causada por una reacción alérgica a fármacos, por lo que el tratamiento con corticosteroides suele promover la recuperación de la función renal.

Para que la IRA posrenal (cuadro 16–4) se presente es necesaria la obstrucción del flujo urinario entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga, obstrucción ureteral bilateral u obstrucción uretérica unilateral en un paciente con un riñón o con insuficiencia renal crónica preexistente. La obstrucción causada por hipertrofia prostática, el cáncer prostático o de cérvix y las alteraciones retroperitoneales son las causas más comunes de IRA posrenal. Además, hay que tener en cuenta que la neuropatía obstructiva también puede causar IRA. Las causas de

**Cuadro 16–4. Causas de insuficiencia renal aguda posrenal**

**Obstrucción alta del tracto urinario (obstrucción bilateral u obstrucción del único riñón funcional)**

- Intrínseca
- Cálculo
- Necrosis papilar
- Coágulos
- Carcinoma
- Extrínseca
- Fibrosis retroperitoneal
- Aneurisma aórtico
- Cáncer retroperitoneal o pélvico

**Obstrucción baja del tracto urinario**

- Estenosis uretral
- Hipertrofia prostática benigna
- Cáncer de próstata
- Carcinoma
- Cálculos vesicales
- Coágulos
- Vejiga neurogénica
- Sonda uretral disfuncional

IRA posrenal se presentan en el cuadro 16–4. Es importante resolver con rapidez la causa de la IRA posrenal, pues el potencial de recuperación del riñón es inversamente proporcional a la duración de la obstrucción.

La IRA prerrenal y la intrínseca debido a isquemia o nefrotoxicidad son las causas más frecuentes de falla renal aguda. La IRA prerrenal representa aproximadamente 70% de los casos de falla renal originados en la comunidad y 40% de las causas hospitalarias. La persistencia del estado de hipoperfusión renal predispone en la mayoría de los casos a la necrosis tubular aguda. La IRA que se presenta en el paciente hospitalizado suele tener más de una causa, pues es frecuente encontrar que estos pacientes han sido expuestos a aminoglucósidos, radiocontraste, AINE y la propia enfermedad del paciente.

## **HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN MÉXICO**

### **Breve reseña histórica**

En 1827 Bright publicó la descripción de la glomerulonefritis, término acuñado por Edwin Klebs en 1875 y utilizado como sinónimo de enfermedad de Bright desde que en 1914 F. Volhard y T. Fahr lo introdujeron en su clasificación de las enfermedades renales. En su trabajo *Reports of Medical Cases*, ilustrado por él mismo, describe las observaciones realizadas en pacientes que presentaron edema y albuminuria tras padecer escarlatina. Desde la antigüedad se había relacionado esta sintomatología con las enfermedades renales, y así aparece en el *Corpus Hippocraticum*, en Galeno y en los tratadistas medievales. En 1770 el anatomista Domenico Cotugno descubrió en la orina de un enfermo con edema “una sustancia coagulable con el fuego”. Bright fue el primero en relacionar la presencia simultánea de albuminuria, edema y lesión del parénquima renal, y así identificó un nuevo tipo de enfermedad, que unía signos clínicos a alteraciones químicas y cambios estructurales. La observación clínica se relacionó con pruebas de laboratorio al examinar químicamente la orina, estudios realizados en colaboración con el químico Bostock. La necropsia, por último, permitía evidenciar las alteraciones estructurales del riñón, según el criterio anatomoclínico que Bright llevó a un nuevo escenario, el de la enfermedad renal.

Las primeras descripciones de la insuficiencia renal aguda en el siglo XX se hicieron durante el terremoto de Messina, Italia, en 1908, y la falla renal causada por necrosis tubular aguda se identificó durante la Segunda Guerra Mundial durante los bombardeos sufridos en Inglaterra por parte de la fuerza aérea alemana, donde las víctimas de aplastamiento presentaban necrosis renal tubular aguda seguida de pérdida aguda de la función renal.

**Cuadro 16–5. Etiología de la IRA publicada por el Dr. Aristondo en 1981**

Etiología	Torres	Martínez	Conde	Díaz de León
Sepsis	37.3%	17%	30.3%	52%
Choque	61.4%	72%	28.0%	48%
Transfusión incompatible	1.3%	4%	3.4%	–
Nefrotoxicidad	–	–	15.0%	–
Otros	–	7%	27.3%	–

### Insuficiencia renal aguda en México

La insuficiencia renal aguda fue y sigue siendo una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y servicios de nefrología en México, pues afecta de 1 a 25% de los pacientes de estos servicios. Esta situación motivó al Dr. Aristondo y col. a realizar un estudio basado en 15 trabajos publicados entre 1965 y 1980; en él analizaron la etiología y la mortalidad de la IRA en México. Dicho trabajo, publicado en 1981, reportó a la sepsis y el choque como principales causas de la IRA (cuadro 16–5). La mortalidad fue de 16 a 18.7% cuando la IRA se trató como falla única; sin embargo, en pacientes con falla orgánica múltiple se elevó hasta 46.7% (cuadro 16–6).

Entre 1985 y 2006 se publicaron 18 trabajos sobre IRA en México, de los cuales sólo 2 reportaron mortalidad. Piñón y col. reportaron durante 2004 una mortalidad de 52%; sin embargo, es importante enfatizar que no mencionan si la mortalidad corresponde a la IRA como falla única o a la complicada con falla orgánica múltiple. En un estudio de 1989 Manzo reportó una mortalidad de 22.7% en pacientes con rabdomiólisis secundaria a oclusión arterial infrarrenal revascularizados.

Según el informe de egresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud de 2002, la IRA es una de las principales causas de atención hospitalaria; ocupa el cuarto lugar en hombres con 55 033 casos y el décimo en mujeres con 50 924 casos, lo que representa una tasa de 115.0 y 101.5 por 100 000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. La mortalidad hospitalaria en población masculina representa el décimo lugar con 1 972 casos y una tasa de 155.8 por 100 000 habitantes, mientras que en mujeres ocupa el octavo lugar con 1 743 defunciones

**Cuadro 16–6. Mortalidad de la IRA publicada por el Dr. Aristondo**

	Torres	Martínez	Conde	Díaz de León
Insuficiencia renal aguda	18.7%	16%	18%	0%
IRA asociada a falla orgánica múltiple	46.7%	24%	31%	44%
Ambas causas	65.4%	34%	49%	44%

y una tasa de 62.5 por 100 000 habitantes. En 2009 Carrillo y Castro, utilizando la escala de RIFLE, fundamentan el impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal; sin embargo, puede concluirse que esto traduce insuficiencia renal aguda, porque existe la lesión, que es un diagnóstico histológico. Desafortunadamente, en esta clasificación no se efectúan biopsias renales que confirmarían esta aseveración. Con esta misma clasificación Chávez y Sánchez diagnosticaron en 2010 a 4 888 pacientes con IRA; sin embargo, hay divergencia en sus resultados, porque 602 tuvieron riesgo y 768 lesión, y sólo aseguran que 3 518 tenían falla renal aguda, lo que confirma lo mencionado en párrafos anteriores, que la clasificación de RIFLE puede dar falsos positivos o negativos si se utiliza el volumen urinario y la concentración de creatinina en lugar de la depuración de creatinina, ya que esto puede retrasar la diálisis temprana o utilizar ésta en forma indebida.

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

Desde 1941 la mayoría de los autores correlacionan la IRA con la necrosis tubular aguda (NTA); sin embargo, hay que tener en cuenta que en la fisiopatología de la IRA se han descrito cinco grupos de lesiones:

1. Glomerulares.
2. Necrosis tubulointersticial.
3. Necrosis cortical.
4. Necrosis papilar.
5. Sin lesión demostrable.

Para entender integralmente la fisiopatología de la IRA puede tomarse la división etiológica, que comprende IRA prerrenal, intrínseca y posrenal.

### **Insuficiencia renal aguda prerrenal**

La IRA prerrenal es la causa más común de falla renal aguda y representa la respuesta fisiológica a hipoperfusión renal moderada. En la IRA prerrenal el parénquima renal no sufre daño; sin embargo, en la hipoperfusión severa puede ocurrir lesión tisular por isquemia, lo que generaría daño renal intrínseco.

La hipovolemia origina una caída en la presión arterial media, la cual es detectada por barorreceptores cardiacos y carotídeos cuya activación genera una serie de respuestas neuronales y humorales que se caracterizan por la estimulación del

sistema nervioso simpático, del sistema renina–angiotensina–aldosterona y liberación de la hormona antidiurética. La epinefrina, la angiotensina II y la hormona antidiurética estimulan la vasoconstricción de lechos vasculares no esenciales, como la circulación esplácnica y musculocutánea, en su intento por mantener la presión sanguínea y preservar la perfusión cardíaca y cerebral. También disminuyen la pérdida de sal y agua mediante la inhibición de las glándulas sudoríparas, el aumento de la sed y promoviendo la retención de sal y agua.

Como consecuencia de la hipoperfusión disminuye la presión de perfusión renal; sin embargo, la perfusión glomerular, la presión de ultrafiltrado y la tasa de filtración se preservan debido a la presencia de receptores en las arteriolas aferentes que se activan en respuesta a la reducción de la presión intraglomerular. Esta respuesta se caracteriza por vasodilatación de la arteriola aferente debido a un reflejo miogénico local. Otro mecanismo que genera dilatación de la arteria aferente es la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, principalmente la prostaglandina E2 y la prostaciclina. La dilatación máxima de la arteriola aferente se da con una presión arterial media de 80 mmHg; por lo tanto, cifras menores de dicho valor se asocian a disminución crítica de la presión de ultrafiltrado glomerular y de la tasa de filtrado glomerular. La angiotensina II induce la constricción de la arteriola eferente. La suma de estos mecanismos compensadores ayuda a mantener la presión intraglomerular; sin embargo, en la hipoperfusión severa estos mecanismos se ven superados.

## Insuficiencia renal aguda posrenal

La obstrucción del tracto urinario representa menos de 5% de los casos de IRA. Para que la IRA posrenal se presente es necesaria la obstrucción del flujo urinario entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga, obstrucción ureteral bilateral u obstrucción uretérica unilateral en un paciente con un riñón o con IRC preexistente. La obstrucción del cuello de la vejiga representa la causa más común de IRA posrenal. Durante las primeras horas de la obstrucción continúa el FG, lo que produce aumento de la presión intraluminal por arriba del sitio de la obstrucción. Como resultado de dicha presión hay distensión gradual de uréter proximal, pelvis y cálices renales, que finalmente genera una caída en el filtrado glomerular.

## Insuficiencia renal aguda intrínseca

Desde el punto de vista clínico–patológico las causas de IRA intrínseca pueden dividirse en:

1. Enfermedades de los grandes vasos renales.

2. Enfermedades de la microcirculación renal y glomérulos.
3. IRA isquémica y neurotóxica.
4. Enfermedades tubulointersticiales.

La mayoría de los casos se deben a isquemia o a neurotoxicidad; ambos mecanismos culminan en la necrosis tubular aguda (NTA), la cual es una entidad anatomoclínica que se caracteriza morfológicamente por destrucción de las células del epitelio tubular y clínicamente por la pérdida de la función renal. La NTA originada por isquemia o por nefrotoxicidad comparte fenómenos fisiopatológicos esenciales como la lesión tubular, así como trastornos graves y duraderos del riego sanguíneo.

La IRA por isquemia se caracteriza por necrosis y apoptosis focales del epitelio tubular en varios puntos a lo largo de la neurona, con extensas zonas entre ellas que conservan la normalidad y se acompañan a menudo de ruptura de la membrana basal (tubulorrexis) y oclusión por cilindros de las luces de los túbulos. Se presenta cuando la hipoperfusión induce lesión isquémica a las células del parénquima renal, principalmente el epitelio tubular. En su forma más grave la isquemia genera necrosis cortical bilateral y falla renal irreversible.

Durante el desarrollo de la IRA por isquemia se han identificado tres fases:

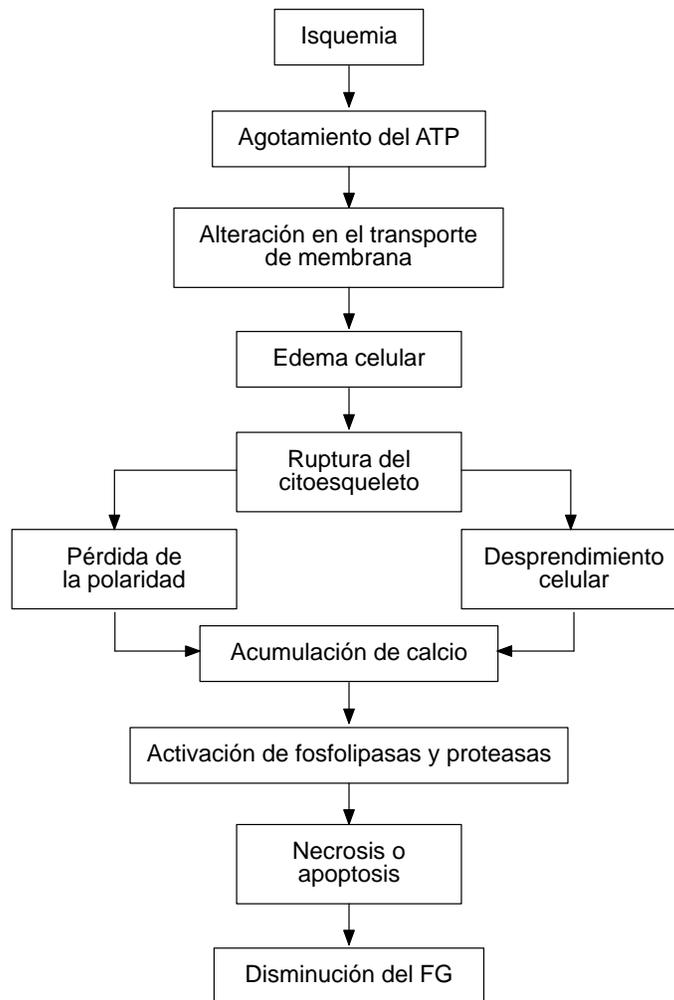
1. **Fase inicial.** Abarca desde la instauración de la hipoperfusión hasta una o dos semanas después; es el periodo inicial de la hipoperfusión renal durante el cual comienza la lesión isquémica. La lesión se puede limitar si se restaura el flujo sanguíneo renal en este periodo.
2. **Fase de mantenimiento.** Dura de una a dos semanas, que es el tiempo en que se establece la lesión de las células renales. El filtrado glomerular llega a su punto más bajo y se presentan complicaciones por uremia.
3. **Fase de recuperación.** Puede haber diuresis importante debido a la excreción de sodio y agua retenidos durante las dos primeras fases. Para la normalización de la perfusión renal se requiere la regeneración de las células renales.

La lesión isquémica es más importante en la porción recta del túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle en la médula renal. Los segmentos mencionados tienen mayor propensión a la lesión isquémica porque tienen gran concentración de transportadores activos dependientes de ATP y están localizados en la zona del riñón, que es relativamente isquémica aun en condiciones basales. Además, existen otros factores que predisponen a los túbulos a la lesión celular, como la presencia de una extensa superficie de reabsorción tubular dotada de carga eléctrica y la capacidad para concentrar eficazmente la orina.

La hipoxia genera diversas alteraciones celulares, como el agotamiento del ATP, y con ello la energía necesaria para el funcionamiento de los mecanismos

de transporte de membrana y mitocondriales, lo que genera acidosis intracelular, inhibición del transporte activo de sodio y otros iones, edema celular, ruptura del citoesqueleto, alteración en la polaridad celular, desprendimiento de las células, acumulación del calcio intracelular y finalmente activación de enzimas fosfolipasas y proteasas. El conjunto de estas alteraciones conduce finalmente a la apoptosis o necrosis (figura 16-1).

Un resultado precoz pero reversible de la isquemia tubular es la pérdida de la polaridad de la célula, debido a redistribución de las proteínas de membrana que



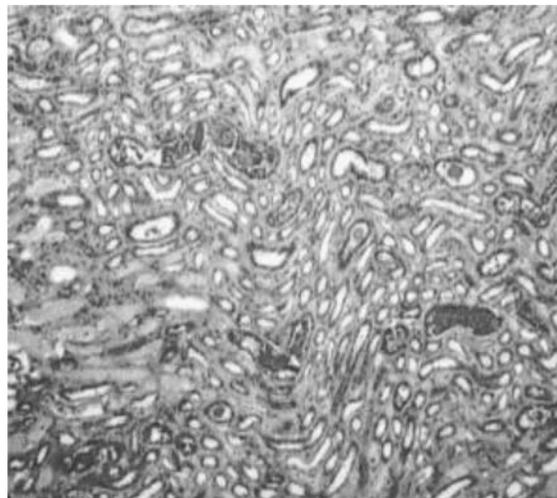
© Editorial Aflit. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 16-1.** Posibles mecanismos patogénicos de la IRA isquémica.

pasan de la superficie baseolateral a la superficie luminal celular, lo que da lugar a un transporte anormal de iones que salen de la célula y generan mayor oferta de sodio a los túbulos distales. Este fenómeno produce la llamada retroalimentación tubuloglomerular, la cual produce vasoconstricción.

La reperfusión posterior aumenta las lesiones con la generación de radicales libres de oxígeno e infiltración de leucocitos que se da por la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 que originan su reclutamiento. La necrosis del epitelio tubular y su desprendimiento en la luz de los túbulos junto con la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por la porción ascendente del túbulo distal, da lugar a la formación de cilindros celulares que obstruyen la luz de los túbulos renales. Esta obstrucción origina un aumento de presión hidrostática intratubular que se transmite al espacio de Bowman, disminuyendo el FG. También el líquido de los túbulos lesionados puede escapar y filtrarse al intersticio, lo que provoca aumento de la presión intersticial y colapso de los túbulos (figura 16-2).

La principal alteración hemodinámica de la lesión renal isquémica es la vasoconstricción renal, que origina disminución del flujo plasmático glomerular con la consecuente disminución en la liberación de oxígeno hacia los túbulos funcionalmente importantes de la porción externa de la médula (porción gruesa de la rama ascendente y porción recta del túbulo proximal). En la vasoconstricción están implicados factores como la disfunción endotelial, que genera liberación de endotelina y disminuye la producción de óxido nítrico y de PGI<sub>2</sub>, así como la activación del sistema renina-angiotensina, estimulado por el aumento de sodio en la nefrona distal.



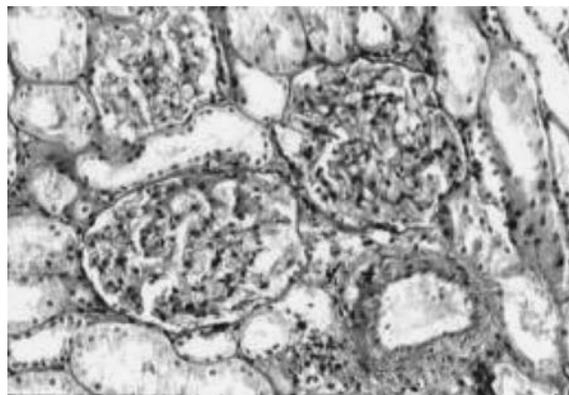
**Figura 16-2.** Microfotografía de lesión tubular e intersticial.

La NTA nefrotóxica tiene una incidencia elevada en pacientes de la tercera edad y en aquellos con IRC preexistente. Los agentes nefrotóxicos pueden dividirse en exógenos y endógenos. Las sustancias exógenas son por lo general fármacos o agentes de radiocontraste. El mecanismo pivote en la NTA nefrotóxica generada por ciclosporina, tacrolimus y agentes de radiocontraste es la vasoconstricción. Estos agentes inducen los mismos mecanismos fisiopatológicos que en la IRA prerrenal. Fármacos como aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina B, pentamida, cisplatino, carboplatino e isofosfamida inducen NTA, provocando daño túbulo–epitelial directo y obstrucción intratubular.

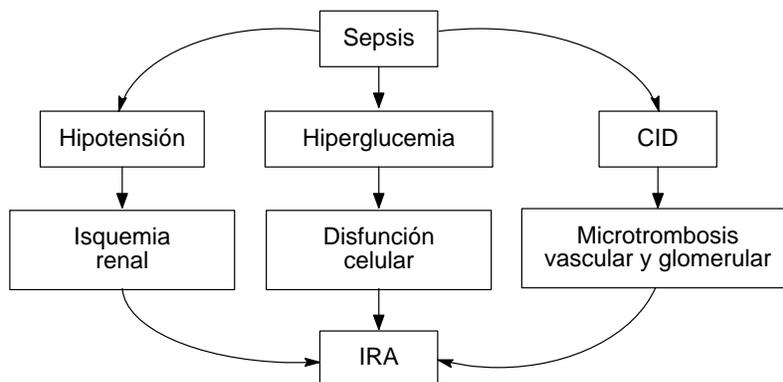
Las nefrotoxinas endógenas más comunes son calcio, mioglobina, hemoglobina, urato y oxalato. La hipercalcemia puede comprometer el FG mediante la inducción de vasoconstricción intrarrenal. La mioglobina y la hemoglobina o cualquier otro compuesto derivado del músculo o de eritrocitos causan NTA por lesión tóxica de las células epiteliales. La hemoglobina y la mioglobina son inhibidores potentes del óxido nítrico, lo que promueve vasoconstricción e isquemia. La hiperuricosuria y la hiperoxaluria producen obstrucción intratubular.

La IRA por causas glomerulares se puede producir por cualquier lesión glomerular severa; sin embargo, la glomerulonefritis rápidamente progresiva es la causa más común. Esta entidad se caracteriza por proliferación de células epiteliales en el espacio urinario junto con una mezcla de fagocitos mononucleares, ocasionalmente neutrófilos y precipitación de fibrina. La lesión puede variar según su tamaño, y va de focal y segmentaria a extensa y oclusiva. En la fase extensa hay daño fibrocelular, mientras que en la focal sólo hay adhesiones capsulares (figura 16–3).

Una de las principales causas vasculares de la IRA es la vasculitis, cuyo mecanismo fisiopatológico es similar al isquémico. Otras causas importantes son la microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada.



**Figura 16–3.** Microfotografía que muestra lesión glomerular y vascular.



**Figura 16–4.** Algunos factores que desencadenan la falla renal aguda en la sepsis. CID: coagulación intravascular diseminada.

Se piensa que la sepsis produce daño renal debido a una combinación de factores, como hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el riñón, lesión tubular y disfunción de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico que contribuye a trombosis intraglomerular (figura 16–4).

## **CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

Las diversas formas de presentación de la IRA tienen, por lo general, criterios diagnósticos diferentes. Por lo regular los signos y síntomas de la IRA no se presentan en las primera 24 a 48 h de la lesión; en cambio, el paciente tendrá manifestaciones clínicas de la causa desencadenante. Más tarde se agregarán los de la falla renal propiamente dicha, que son secundarios a la retención de productos nitrogenados, al desequilibrio hidroelectrolítico y a alteraciones del equilibrio ácido–base.

### **Retención de productos nitrogenados**

La elevación de estos productos depende del catabolismo y de otros factores. La creatinina se eleva de 0.5 a 1 mg/dL/día y el BUN de 10 a 15 mg/dL/día en pacientes con IRA; sin embargo, estas cifras pueden variar en pacientes hipercatabólicos. Las manifestaciones generales de la uremia son anorexia, náuseas, vómito,

diarrea, halitosis y disgeúsia. La incidencia de hemorragia del tracto digestivo alcanza hasta 10% y es secundaria a hiperemia de la mucosa, dilatación de las venas submucosas y edema. La anemia se presenta en 65 a 95% de los casos, es más frecuente a los 14 días y sólo se recupera cuando se normaliza la función renal. En la IRA la disfunción plaquetaria es la principal causa de alteraciones de la coagulación. Si la IRA está bien controlada es inusual que se presenten otras manifestaciones; sin embargo, puede haber dermatitis, gastroenteritis, neumonitis, encefalitis y carditis urémica.

### **Desequilibrio hidroelectrolítico**

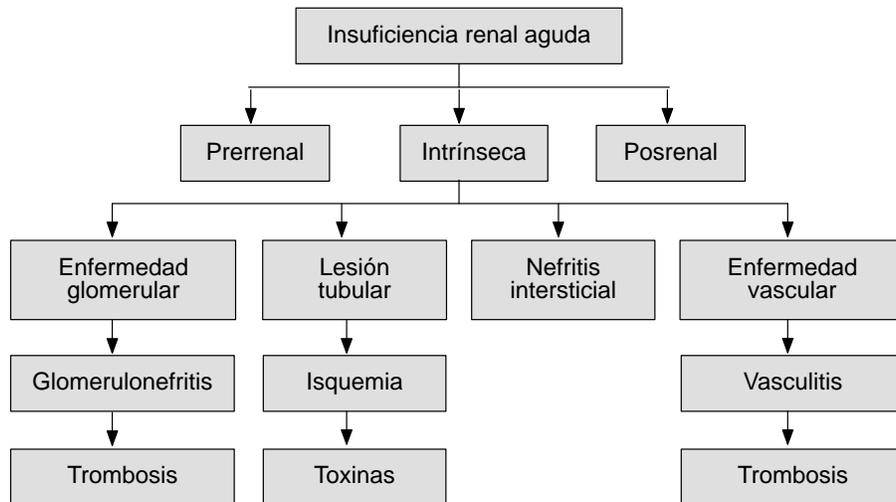
Los pacientes con IRA oligúrica pueden presentar sobrecarga hídrica debido a la disminución de la filtración glomerular asociada con la administración excesiva de líquidos parenterales, nutrición, medicamentos endovenosos, etc. Si la precarga excede la capacidad contráctil ventricular puede llevar al paciente a edema pulmonar agudo. La hipercalemia usualmente es asintomática; sin embargo, afecta al corazón, por lo que se observan anormalidades en el ECG (dependientes del nivel de potasio sérico), como ondas T acuminadas, aplanamiento de la onda P, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento progresivo del QRS, desarrollo de onda S profunda y presencia de arritmia ventricular o paro cardiaco. La hiperfosfatemia es secundaria a la retención de fosfatos por el daño renal y que se liberan del compartimento intracelular por hemólisis, isquemia intersticial, rhabdomiólisis y síndrome de lisis tumoral. La mayoría de los pacientes con IRA tienen disminución tanto del calcio ionizado como del total. Las causas son hipoalbuminemia, hiperfosfatemia y menor absorción de calcio intestinal por disminución de metabolitos de la vitamina D.

### **Alteraciones del equilibrio ácido-base**

Es frecuente encontrar en estos pacientes diversos grados de acidosis metabólica, aunque pueden observarse alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base.

La realización de una historia clínica completa permite establecer la etiología en la mayoría de los casos; debe indagarse sobre la existencia previa de enfermedad renal o de factores predisponentes para la misma, así como el uso de fármacos o sustancias nefrotóxicos. El examen físico completo del paciente debe estar enfocado en evaluar su estado hemodinámico y a buscar signos de enfermedades sistémicas o de obstrucción del tracto urinario. Aunque la hipertensión es rara, la homeostasis de los líquidos se encuentra alterada de manera frecuente.

Además de la sintomatología común de la IRA existe sintomatología propia según la clasificación etiológica (figura 16-5).



**Figura 16–5.** Clasificación etiológica de la IRA.

En la IRA prerrenal puede haber sed, hipotensión ortostática, taquicardia, reducción de la presión venosa yugular, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de las mucosas y reducción de la sudoración.

En la IRA intrínseca puede haber dolor en flanco debido a oclusión arterial aguda o a enfermedades parenquimatosas que distienden la cápsula renal. La presencia de placas color naranja brillante en las arteriolas retinianas asociada a nódulos subcutáneos e isquemia digital sugiere ateroembolia. La IRA asociada con oliguria, edema, hipertensión y sedimento urinario sugiere glomerulonefritis aguda o vasculitis. La presencia de fiebre, artralgias y erupción eritematosa pruriginosa tras la exposición a un fármaco sugiere nefritis intersticial medicamentosa. Algunos autores refieren que cuando existe necrosis tubular el paciente puede presentar dos fases del cuadro clínico:

1. La oligúrica dura de 6 a 14 días y en ella el paciente presenta las manifestaciones de uremia, de desequilibrio hidroelectrolítico y ácido–base.
2. La poliúrica es cuando el paciente inicia una diuresis de más de 1 000 mL en 24 h. Estas fases se han modificado debido a los cambios en la terapéutica del paciente con IRA.

En la IRA posrenal se presenta dolor suprapúbico o en flanco si se produce distensión aguda de la vejiga, del sistema colector renal o de la cápsula. El dolor cólico en flanco con irradiación a la ingle sugiere obstrucción ureteral aguda. Es posible que exista vejiga neurogénica en pacientes tratados con anticolinérgicos o que

presenten signos de insuficiencia autónoma. En pacientes varones con antecedentes de nicturia, polaquiuria, micción intermitente y próstata aumentada de tamaño al tacto rectal se debe sospechar de enfermedad prostática.

Con fundamento en lo anterior, el diagnóstico no sólo se basa en el signo de la diuresis: sospechar que un paciente puede tener IRA cuando presenta oliguria o anuria a pesar de carga de líquidos o de uso de diuréticos de asa puede conducir a un error diagnóstico. Para llegar a un diagnóstico certero se deben tomar en cuenta cinco puntos:

1. Causa desencadenante (ver etiología).
2. Alteraciones del flujo urinario (no necesariamente debe existir oliguria).
3. Alteraciones de las pruebas de función renal.
4. Alteraciones de las pruebas farmacológicas (poco uso).
5. Biopsia renal (se utiliza para investigación o como pronóstico en pacientes con más de 30 días de anuria).

Las pruebas funcionales que tienen mayor sensibilidad y especificidad son la depuración de creatinina endógena (que debe ser menor de 15 mL/min) y el U/P osmolar (que debe ser menor de 1).

## ESTUDIOS PARACLÍNICOS

### Exámenes sanguíneos

Los niveles séricos de creatinina aumentan rápidamente (en 24 a 48 h) en pacientes con IRA por isquemia renal y enfermedad ateroembólica (con pico a los 10 días); en la IRA por exposición a medios de contraste el pico se alcanza en tres a cinco días. Su valor normal en mujeres es de 0.8 a 1 mg/dL y en hombres de 1 a 1.2 mg/dL. El criterio más usado para definir la IRA corresponde a un incremento en el nivel basal de creatinina sérica, por lo menos de 0.5 mg/dL, o aumento de la creatinina plasmática de 50% con respecto al valor basal. Otras causas de aumento de la creatinina sérica son ingesta de carne, pacientes con gran desarrollo muscular o con lesión muscular aguda.

El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) es la cantidad de sustancia nitrogenada presente en la sangre en forma de urea; su valor normal oscila entre 10 y 20 mg/dL, y los valores superiores sugieren insuficiencia renal aguda.

### Relación creatinina

El BUN normal es de 1:10 y se preserva en la necrosis tubular aguda; si es mayor de 1:20 entonces sugiere azoemia prerrenal, aunque otras causas pueden ser esta-

**Cuadro 16–7. Hallazgos típicos en el examen general de orina**

Condición	Dipstik	Análisis del sedimento	Osmolaridad urinaria	Fracción de excreción de sodio
IRA prerrenal	Ausencia de proteinuria	Poco sedimento	> 500	< 1%
Lesión tubular	Proteinuria moderada	Cilindros pigmentados granulares	< 350	> 1%
Nefrotoxicidad	Proteinuria moderada	Cilindros pigmentados granulares	< 350	> 1%
Nefritis intersticial aguda	Proteinuria moderada, hemoglobina	Leucocitos, cilindros hialinos, eosinófilos, eritrocitos	< 350	> 1%
Glomerulonefritis aguda	Proteinuria de moderada a severa, hemoglobina	Eritrocitos, cilindros eritrocitarios	> 500	< 1%
IRA posrenal	Ausencia de proteinuria, leucocitos, hemoglobina	Cristales, eritrocitos y leucocitos	< 350	> 1%

dos hipercatabólicos, uso de esteroides, sangrado gastrointestinal, masa muscular reducida o ingestión proteica aumentada.

### Examen general de orina

Las principales alteraciones del examen general de orina en los pacientes con IRA se presentan en el cuadro 16–7. La presencia de densidad urinaria menor de 1.005, con hematuria o sin ella, y de cilindros granulares pigmentados o pardos y células epiteliales, sugiere necrosis tubular aguda. La presencia de orina ácida (pH < 6) con densidad > 1.030 y cilindros hialinos o granulosos debe orientar hacia la IRA prerrenal. La orina positiva para hemoglobina, sin hematíes en el sedimento, sugiere rabdomiólisis, y con hematíes sugiere hemólisis. La presencia de eosinófilos en la orina puede sugerir nefritis intersticial de origen alérgico. Los cristales de oxalato se observan en casos de intoxicación por etilenglicol.

Los índices urinarios miden la osmolaridad urinaria, la concentración urinaria de sodio y la fracción de excreción de sodio; son de utilidad para diferenciar entre la IRA prerrenal y la intrínseca (cuadro 16–8). En la primera el riñón conserva su capacidad de reabsorción (por parte de las células tubulares) y de concentración de orina, mientras que en la necrosis tubular aguda estas funciones están abolidas, siendo la incapacidad para concentrar la orina uno de los primeros defectos funcionales en presentarse. Los pacientes con oliguria e IRA prerrenal tienden a tener una osmolaridad urinaria mayor de 500 mOsm/kg, concentración de sodio urinario menor de 20 mmol/L y una fracción de excreción de sodio menor de 1%. En contraparte, los pacientes con necrosis tubular presentan una osmolaridad uri-

Cuadro 16–8. Índices diagnósticos en la IRA

Índice	IRA prerrenal	IRA posrenal	Lesión tubular	Glomerulonefritis aguda
U/P osmolar	> 1.5	1 a 1.5	1 a 1.5	1 a 1.5
Sodio urinario	< 20	> 40	> 40	< 30
Fracción de excreción de sodio	< 0.01	> 0.04	> 0.02	< 0.01
Índice de falla renal	< 1	> 2	> 2	< 1

naria menor de 350 mOsm/kg, concentración de sodio urinario mayor de 40 mmol/L y una fracción de excreción de sodio mayor de 1%.

## Depuración de creatinina

En el individuo normal la creatinina se excreta fundamentalmente mediante la filtración glomerular. Por este motivo la depuración de creatinina endógena se considera demostrativa de la cuantía del volumen de filtración glomerular.

El concepto de depuración renal supone que una parte de la sangre que pasa por el riñón es depurada completamente de un soluto determinado; se expresa en mL de plasma depurado por minuto. Se acepta como normal un valor de 100 mL/min para una persona con 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Las cifras por debajo de este valor indican una reducción de la filtración glomerular y reflejan patología renal. Los valores inferiores a 60 mL/min son indicativos de insuficiencia renal moderada, niveles de 15 mL/min reflejan insuficiencia renal importante. Los valores tan bajos como de 5 a 7 mL/min determinan la presencia de síndrome urémico y comprometen la vida del paciente.

## Gasto urinario

Para excretar los desechos nitrogenados se debe producir un volumen de 1 500 a 2 500 mL de orina en 24 h dependiendo de la ingesta de líquidos y del clima. El gasto urinario se mide con facilidad mediante la instalación de una sonda de Foley y la conexión a un urómetro.

En adultos un gasto urinario insuficiente (oliguria) a menudo se señala como menor de 0.5 mL/kg/h. En ausencia de enfermedad renal previa u obstrucción urinaria la oliguria casi siempre es una manifestación de hipoperfusión renal y filtración glomerular baja, ya sea por hipovolemia, bajo gasto cardíaco o vasoconstricción renal. El índice de filtración glomerular también disminuye por los efectos de la anestesia, actividad simpática, influencias hormonales y procedimientos

quirúrgicos por la desviación de la sangre lejos de las nefronas de la corteza renal. En los pacientes con quemaduras, traumatismo, choque o cirugía cardiovascular el gasto urinario no se correlaciona de manera apropiada con la reposición de volumen y la presencia histológica de necrosis tubular aguda. Finalmente, un gasto urinario normal no descarta la insuficiencia renal aguda.

### **Ecografía renal y de vías urinarias**

Es útil en la búsqueda de obstrucción y para descartar enfermedad renal crónica. Las alteraciones en el tamaño y la ecogenicidad del parénquima renal no son sensibles ni específicas para determinar la etiología.

### **Estudio Doppler dúplex de vasos renales**

Es de utilidad ante la sospecha de eventos trombóticos de la circulación renal, sugeridos por hematuria con dolor lumbar, anuria súbita o ambos.

### **Medicina nuclear**

Tiene utilidad similar a los estudios Doppler, y en pacientes con anuria súbita sirve para establecer el diagnóstico de necrosis cortical.

### **Biopsia renal**

La biopsia renal raramente es utilizada para el diagnóstico de IRA; sin embargo, está indicada en casos de anuria mayor de 30 días o en investigación.

## **TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

El tratamiento de la IRA se puede dividir en médico y dialítico; el más utilizado en los países subdesarrollados es el médico, ya que aparentemente los procedimientos dialíticos aumentan la morbimortalidad de la IRA, pero esto se debe a que es utilizada en forma tardía o cuando el paciente ya presenta la falla de otros órganos vitales.

Sin embargo, es el tratamiento de elección.

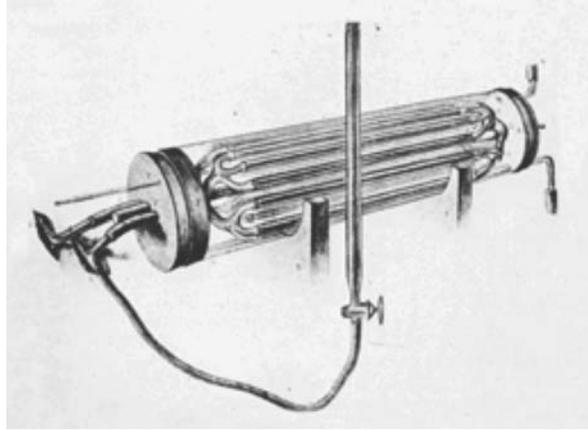
## HISTORIA DE LOS PROCEDIMIENTOS DIALÍTICOS

En el último cuarto del siglo XVIII, en 1773, el médico parisino Rouelle le Cadet utilizó el término urea para designar una sustancia jabonosa presente en la orina de los animales y el ser humano. A finales del mismo siglo, en 1794, Antonie Fourcroy y Nicolás Vauquelin lograron cristalizarla y encontraron un elevado nivel de nitrógeno en su composición. En 1821 dos científicos en Génova, Jean Louis Prevost y Jean Baptiste Dumas, llegaron mucho más lejos y dieron un paso importante para el conocimiento de la enfermedad renal al observar que el aumento de la urea en la sangre provocaba la muerte en algunos animales. Pocos años después, en 1829, John Bostock y William Prout corroboraron el aumento de la urea sérica en seres humanos que además tenían una disminución en la formación de orina.

En esa época se introducía a los pacientes urémicos en bañeras de agua caliente donde las toxinas se difundían a través de la piel, por lo que se considera que la piel fue el primer filtro que se utilizó en el tratamiento de la uremia. Conforme avanzaba la enfermedad aumentaba el tiempo de permanencia del paciente en la bañera, lo que hacía que terminara exhausto. Se considera que el nacimiento de la insuficiencia renal se da como entidad clinicopatológica distinta en Escocia en 1829, cuando Doberst Christison hace referencia a la retención de sustancias químicas en la sangre y su toxicidad. De hecho, este estudio de sustancias tóxicas en la sangre de pacientes con insuficiencia renal sentaría las bases para los métodos de reemplazo que se iniciarían con la diálisis. Este concepto fue descrito en 1850 por Thomas Graham, quien a los 25 años de edad fue nombrado catedrático de química en la Universidad de Anderson de Glasgow, Escocia, y siete años después emigró al *University College* de Londres. Demostró que el pergamino de origen vegetal actuaba como una membrana semipermeable. Tensó este pergamino sobre un marco cilíndrico de madera y lo depositó sobre un recipiente de agua, como un tamiz; luego colocó sobre él un líquido que contenía cristaloides y coloides y pudo comprobar al cabo del tiempo que sólo los cristaloides atravesaban el pergamino.

En otro experimento similar utilizó orina y demostró que la materia cristaloides de esta orina se filtraba al agua, y que tras su evaporación quedaba en el fondo un polvillo blanco que parecía urea. Graham le dio el nombre de diálisis a este fenómeno.

Aunque hubo una lista inagotable de datos y estudios posteriores, no fue sino hasta el siglo XX cuando se realizó la diálisis in vivo con el trabajo publicado en 1913 por Abel, Rowntree y Turner, quienes diseñaron el primer riñón artificial utilizado en animales de experimentación, consistente en tubos de colodión (material derivado de la celulosa) de 8 mm de diámetro que se introducían en un vaso con suero. A este procedimiento le denominaron vividifusión (figura 16-6).



**Figura 16–6.** Máquina de vividifusión de Abel y col., 1913.

En ese primer cuarto del siglo aparecerían otros riñones artificiales, como los de Georg Hass y van Hess en 1915 y el de Necheles en 1923. Es importante señalar que la primera diálisis en un ser humano fue llevada a cabo en el verano de 1924 por el ya señalado Dr. Georg Hass, médico alemán, en la ciudad de Giessen, en un procedimiento que duró 36 min (figura 16–7). Para 1928 Hass había dializado a un total de seis pacientes, ninguno de los cuales sobrevivió, quizá por su condición crítica aunada a la poca efectividad del tratamiento dialítico. Utilizaba hirudina como anticoagulante, lo que con frecuencia llevaba a complicaciones masivas que iban desde reacciones alérgicas por ser una sustancia insuficiente-



**Figura 16–7.** Dr. Georg Hass dializando a un paciente en la Universidad de Giessen.

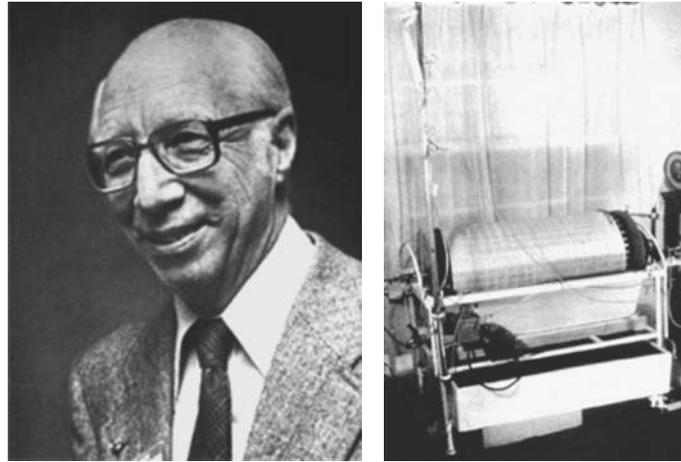
mente purificada y originada de especies muy distintas a los humanos, hasta diátesis hemorrágicas.

El Dr. Homer Smith, jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad de Nueva York, dio en 1937 un impulso importante al desarrollo del conocimiento de la fisiología renal y que evidentemente mejoraría los aspectos técnicos para el progreso de los procesos de sustitución renal, al medir la tasa de filtración glomerular mediante el empleo de la inulina, una sustancia que sólo se excreta por filtración glomerular. Midió también el flujo plasmático renal mediante el estudio del para-aminohipurato, que es una sustancia que se elimina sobre todo por secreción tubular. También realizó mediciones del flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración, que es la fracción del flujo plasmático que es filtrado por el glomérulo. Además, estableció el concepto de reabsorción, secreción y excreción, fundamentos de la función renal. Por lo ya mencionado y muchas otras investigaciones más se considera al Dr. Homer Smith como el padre de la fisiología renal. En ese mismo año de 1937 el científico alemán Wilhelmen Thalheiner investigó la membrana de celofán que se usaba para la fabricación de salchichas y otros embutidos, y descubrió que podría ser utilizada para remover solutos de la sangre.

Fue en 1947 cuando el trabajo de Willem Johan Kolff marcaría el hito más importante para el desarrollo de la diálisis en humanos. Durante la ocupación alemana de su país este investigador holandés diseñó un riñón artificial en el cual un tubo cilíndrico de celofán estaba enrollado en un tambor rotatorio sumergido en un tanque que contenía unos 100 L de líquido dializante. Mediante la rotación del tambor por el principio de Arquímedes, literalmente empujaba la sangre a través del tubo de celofán hacia el extremo distal de la máquina, desde donde volvía a la vena del paciente por medio de una bomba. Esta máquina se utilizó en ese mismo año en un paciente con falla renal crónica, considerándose la primera diálisis exitosa de la historia (figura 16–8).

A partir de aquí se desarrollaron las cinco generaciones de hemodializadores, incluyendo el riñón artificial de Kolff, el riñón artificial de doble bomba y recirculación, monitores de paso único con presión negativa (tipo Centry o Rhodial), monitores de paso único y con control de presión transmembrana, monitores con ultrafiltración controlada en los que se programa el volumen total que se desea ultrafiltrar, así como sus variaciones, hasta la aparición de los monitores inteligentes. Lo anterior habría de constituir un desarrollo admirable en la industria de la fabricación de los riñones artificiales con el diseño de equipos cada vez más sofisticados, hasta llegar a los que están en uso en la actualidad, otorgando una mayor seguridad y confianza a los pacientes que requieren este tipo de terapia.

El desarrollo de las membranas también ha corrido al parejo de la tecnología, ya que inicialmente eran de celofán con desarrollo subsecuente de membranas de acetato de celulosa, de poliacrilonitrilo y de polisulfona, lo que ha permitido una mayor flexibilidad terapéutica.



**Figura 16–8.** Dr. Willem Kolff y su riñón artificial.

Si bien los procedimientos hemodialíticos demostraron desde su introducción por Kolff que eran una terapéutica realmente capaz de reducir la mortalidad por insuficiencia renal aguda, existe un subgrupo de pacientes con complicaciones infecciosas severas y sepsis que de manera frecuente forman parte de una entidad clínica más compleja, generalmente descrita como síndrome de disfunción orgánica múltiple con severa inestabilidad hemodinámica, y en dichos pacientes el pronóstico es más severo y la hemodiálisis y la diálisis peritoneal pueden estar contraindicadas o presentar complicaciones muy riesgosas por su uso. Para encontrar una solución a estos problemas, las terapias de reemplazo renal continuo han sido introducidas como parte de la rutina clínica y aplicadas desde 1977 por Peter Kramer, quien cambió la hemodiálisis intermitente tradicional por un nuevo tratamiento que denominó CAVH (*continuous arteriovenous hemofiltration*). Este método estaba basado en un hemofiltro altamente permeable conectado a una arteria y a una vena por medio de líneas sanguíneas modificadas de hemodiálisis. El gradiente de presión arteriovenoso impulsaba la sangre a través del circuito extracorpóreo sin utilizar bombas. Se obtuvo una producción continua y lenta de ultrafiltrado, y la sustitución de líquidos se administró de modo posdilucional, de tal forma que mantiene el balance de líquidos al paciente. Después la técnica fue modificada y actualmente se dispone de nuevas opciones que incrementan de manera significativa el abanico de posibilidades para el manejo de este tipo de pacientes, así como el advenimiento de nuevas máquinas que han sido diseñadas para facilitar la aplicación clínica, como la diseñada por Hospal en Lyon (Francia), la máquina Prisma, que posee un rango completo de terapias de reemplazo renal continuo (figura 16–9).



Figura 16–9. Imagen de la máquina Prisma.

## INTRODUCCIÓN

El término diálisis significa disolución y se puede definir como la separación de partículas en una solución, por difusión, a través de una membrana semipermeable. Se han intentado varias formas de diálisis; las más ampliamente utilizadas son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

El proceso de la diálisis se basa en el concepto físico de la difusión, en donde las partículas disueltas (iones y moléculas) se distribuyen de manera homogénea a través de una solución. Esencialmente implica la separación de dos compartimentos líquidos por una membrana semipermeable. Las partículas suficientemente pequeñas para poder cruzar de un lado a otro de la membrana así lo harán, mientras que las partículas mayores, como las proteínas y los glóbulos rojos, quedarán limitadas al compartimento separado por la membrana. En el caso de la diálisis peritoneal la “membrana” es el peritoneo, mientras que en la hemodiálisis la membrana es el cuprofán, que separa la sangre del líquido de diálisis. El movimiento de partículas continuará hasta que su concentración sea igual a ambos lados de la membrana. El movimiento de las partículas se realiza siempre del compartimento de mayor al de menor concentración. A esta diferencia de concentración de las partículas se la conoce como gradiente de concentración, y cuanto mayor sea mayor será el movimiento de las partículas.

El sistema se debe imaginar como un sistema de dos compartimentos. En uno va la sangre o el líquido intersticial, en el otro está el líquido del baño, ambos separados por la membrana. La transferencia de solutos de un lado a otro depende de los gradientes cinéticos en ambas direcciones, así como del tamaño molecular.

En la diálisis la difusión se lleva a cabo entre la sangre y un líquido de composición conocida, a través de una membrana semipermeable. Sustancias como la urea y la creatinina, que se encuentran en una alta concentración en la sangre, se difunden hacia el líquido en el cual no existen. Si el líquido no se renueva se alcanza un estado de equilibrio entre la sangre y él y deja de haber difusión.

Otro concepto que debe quedar claro en diálisis es la ósmosis, que se refiere al paso de moléculas de agua a través de una membrana semipermeable que separa dos soluciones.

La fuerza que determina el paso de agua se denomina presión osmótica. Esta presión se genera cuando, al tener dos compartimentos separados por una membrana, existe de un lado una molécula o ion de gran tamaño que le impide cruzar esa membrana.

Debido a ello, y por un mecanismo de difusión, el agua pasa desde donde está más concentrada a donde está menos concentrada.

La eliminación del soluto, además de los mecanismos de difusión y ósmosis, se produce por ultrafiltración, la cual se refiere al paso del soluto a través de una membrana dializante como resultado de un gradiente de presión. A esta fuerza de presión a menudo se la denomina presión de ultrafiltración.

La necesidad de terapia de reemplazo renal en los pacientes con falla renal aguda es un problema frecuente en la UCI, donde a pesar de los avances en las últimas décadas la mortalidad de la IRA asociada a disfunción orgánica sigue siendo muy elevada (de 30 a 90% de los casos).

## **TIPOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL**

Hay tres tipos básicos de terapias de reemplazo renal: hemodiálisis intermitente, terapia de reemplazo renal continuo y diálisis peritoneal (cuadro 16–9). Por muchos años la diálisis peritoneal y la hemodiálisis intermitente (HI) fueron la única opción terapéutica para el tratamiento de los pacientes con IRA en la UCI. En muchos lugares siguen siendo la modalidad utilizada con más frecuencia.

Algunos inconvenientes de la diálisis peritoneal son: baja depuración de solutos, ultrafiltración limitada, alto riesgo de infección y problemas mecánicos, mientras que la HI no puede ser utilizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Esto condujo al desarrollo de la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC), donde la hemofiltración venovenosa continua (CVVH) fue postulada como alternativa a la HI en el paciente crítico, pues es mejor tolerada por pacientes hipotensos, además de que la regulación de los fluidos y el soporte nutricional eliminan los periodos de sobrecarga y depleción de volumen.

Cuadro 16–9. Tipos de terapia de reemplazo renal

Técnica	Dializante	Principio físico
Hemodiálisis convencional	Hemodializador	Difusión y ultrafiltrado
Hemodiálisis secuencial	Hemodializador	Ultrafiltrado y difusión
Ultrafiltración	Hemodializador	Ultrafiltrado
Hemofiltración		
SCUF (ultrafiltración lenta continua)	Hemofiltro	Ultrafiltrado arteriovenoso sin bomba de sangre
CAVH (hemofiltración arteriovenosa continua)	Hemofiltro	Convectividad arteriovenosa sin bomba de sangre
CAVHD (hemodiálisis arteriovenosa continua)	Hemofiltro	Hemodiálisis arteriovenosa sin bomba de sangre
CAVHDF (hemodialfiltrado arteriovenoso continuo)	Hemofiltro	Hemofiltración y hemodiálisis arteriovenosa sin bomba de sangre
CVVH (hemofiltración venovenosa continua)	Hemofiltro	Convectividad venovenosa con bomba de sangre
CVVHD (hemodiálisis venovenosa continua)	Hemofiltro	Hemodiálisis venovenosa con bomba de sangre
CVVHDF (hemodialfiltrado venovenoso continuo)	Hemofiltro	Hemofiltración y hemodiálisis venovenosa sin bomba de sangre
Diálisis peritoneal intermitente	Ninguno	Recambios por 10 a 12 h cada dos a tres días
DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria)	Ninguno	Recambios manuales diarios durante las horas de vigilia
DPCC (diálisis peritoneal continua cíclica)	Ninguno	Dispositivos automatizados de ciclado que realizan los recambios por la noche

## Hemodiálisis intermitente

La hemodiálisis se fundamenta en la difusión, donde los solutos de un compartimento atraviesan la membrana para llegar a otro. La difusión está determinada por el gradiente de concentración entre la sangre y la solución dializante. Durante el proceso la cantidad total de soluto transportado por unidad de tiempo (depuración) depende fundamentalmente del peso molecular del soluto, de las propiedades de la membrana, del líquido dializante y del flujo sanguíneo. Debido a estas propiedades la hemodiálisis es altamente efectiva para remover moléculas pequeñas (cuadro 16–10), lo que permite una terapia intermitente.

En la hemodiálisis convencional la sangre heparinizada es bombeada a través de un dializador plástico a un flujo de 300 a 500 mL/min, mientras que la solución dializante fluye en sentido opuesto a un flujo de 500 a 800 mL/min, con la finalidad de remover los productos de desecho. Esto resulta en una depuración de urea a una tasa de 200 a 350 mL/min, lo que produce una reducción de 65 a 70% de los niveles de BUN durante una sesión de 4 h.

**Cuadro 16–10. Clasificación de moléculas por su tamaño**

Tipo	Tamaño	Ejemplos
Moléculas pequeñas	< 300 Da	Urea, creatinina, aminoácidos
Moléculas medianas	500 a 5 000 Da	Insulina, vancomicina, vitaminas
Moléculas grandes	> 5 000 Da	Albúmina

Las máquinas de diálisis requieren soluciones concentradas de electrolitos y amortiguadores para producir la solución dializante (cuadro 16–11). Por esto la hemodiálisis es técnicamente compleja y necesita personal altamente capacitado para su realización.

El procedimiento de la hemodiálisis consiste en que mediante un acceso vascular se extrae sangre venosa y se la hace circular a través de una serie de finos tubos o capilares construidos con un material semipermeable. Esta red es bañada por un líquido de composición conocida en electrolitos y amortiguadores (dializado) que circula en sentido contrario a la sangre. La diferencia de concentración provoca un movimiento de urea, potasio, creatinina y otras partículas desde la sangre hacia el dializado, y de bicarbonato en sentido contrario. Como sangre y dializado circulan en sentidos opuestos y a cierta velocidad, el equilibrio no se alcanza a lo largo de este sistema o filtro y siempre existe un gradiente que favorece el movimiento de partículas descrito. Aplicada durante períodos de 3 a 4 h/día se logra la máxima eficiencia para llevar los niveles de electrolitos y urea a un rango no riesgoso, hasta que la acumulación de partículas vuelva a hacer necesaria una nueva sesión.

La hipotensión es la complicación más común durante la hemodiálisis, donde la depleción de volumen inducida por la ultrafiltración es la causa más importante; otras causas se listan en el cuadro 16–12. La mayoría de los episodios de hipotensión se tratan de manera eficaz mediante la administración de solución salina intravenosa o disminuyendo la tasa de ultrafiltración.

**Cuadro 16–11. Composición de la solución dializante**

Componente	Cantidad
Sodio	135 a 155 mmol/L
Potasio	0 a 4 mmol/L
Calcio	0 a 2 mmol/L
Magnesio	0 a 0.75 mmol/L
Cloro	87 a 120 mmol/L
Bicarbonato	25 a 40 mmol/L
Lactato	–
Glucosa	0 a 20 mmol/L

**Cuadro 16–12. Causas comunes de hipotensión  
relacionadas con la hemodiálisis**

---

Ultrafiltración
Disminución de la osmolaridad plasmática
Bioincompatibilidad
Inhibición del reflejo simpático
Nefropatía autonómica
Temperatura de la solución dializante
Sangrado
Desequilibrio electrolítico
Sepsis
Cardiopatías

---

## HEMOFILTRACIÓN (TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO)

La hemofiltración se define como una técnica de depuración extracorpórea continua que utiliza el gradiente de presión existente entre la vena y la arteria del paciente (arteriovenosa) o entre dos venas (venovenosa) para hacer pasar la sangre a través de un dializador de baja resistencia y extraer líquido, electrolitos y solutos, no ligados a proteínas y con peso molecular inferior a 50 000 Daltons (moléculas pequeñas y medianas).

La hemofiltración se fundamenta en la convección, en donde el plasma es filtrado, lo que permite la renovación de moléculas de pequeño y mediano tamaño disueltas en el plasma.

La cantidad total de soluto transportada por unidad de tiempo es dependiente de la cantidad de plasma ultrafiltrado. El volumen de ultrafiltrado es sustituido continuamente por el reemplazo de los fluidos provenientes de bolsas. La hemofiltración es técnicamente más fácil de realizar que la hemodiálisis y puede ser realizada por enfermeras de la UCI, sin que sea necesario personal altamente calificado (cuadro 16–13).

La terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) permite la remoción, lenta pero continua, de residuos tóxicos y de exceso de fluidos.

Comparándola con la hemodiálisis intermitente, la TRRC provee una mayor estabilidad hemodinámica, el mantenimiento de la perfusión cerebral y mejor control del balance hídrico.

Entre las variantes de TRRC la hemodiálisis venovenosa continua es la técnica más comúnmente usada en las unidades de cuidados intensivos y la indicada en los pacientes con falla renal aguda.

**Cuadro 16–13. Principales diferencias entre hemodiálisis intermitente (HI) y hemodiálisis venovenosa continua (CVVH)**

HI	CVVH
Transporte por difusión	Transporte por convección
Buena depuración para moléculas pequeñas	Buena depuración para moléculas pequeñas y medianas
Se requiere la producción del dializante	Se requieren grandes cantidades de fluidos de sustitución
Se requiere un flujo elevado del dializante por 2 a 8 h/día	
Técnicamente difícil	Técnicamente menos difícil
Se requiere personal altamente calificado	No requiere personal altamente calificado
Relativamente económico	De tres a cinco veces más caro
Se puede efectuar sin anticoagulación	Por lo general requiere anticoagulación continua

### Aspectos técnicos

En la mayoría de los casos el acceso vascular es un catéter de doble lumen; algunas de sus desventajas son la recirculación y un flujo insuficiente de sangre. Los filtros sintéticos, hechos de polamida, poliacrilonitrilo y polisulfona, inducen niveles bajos de adhesión molecular, los cuales se ven reflejados en cuentas leucocitarias y paqueterías menores. La importancia clínica de esto es que los filtros varían extensamente en su capacidad para absorber o eliminar mediadores de la inflamación. Los volúmenes de hemofiltración requieren grandes hemofiltros para completar la tarea de alcanzar un fluido de intercambio diario de 100 L, para lo cual se necesitan hemofiltros de rango de 2 m<sup>2</sup>. En todos estos filtros se utilizan membranas de flujo elevado, las cuales se emplean por lo general con un coeficiente de permeabilidad entre de 30 y 40 mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>. Estas membranas tienen solutos con coeficientes cercanos a 1 en un espectro amplio de pesos moleculares. Así, en muchos casos los valores de depuración equivalen a la cantidad de ultrafiltrado alcanzada. Un aspecto importante es la posibilidad de alcanzar presiones equilibradas de filtración en el hemofiltro. Mientras la sangre fluye en las fibras el agua es removida por la ultrafiltración; como consecuencia, la concentración de proteínas se incrementa con la presión oncótica, por lo que hay un punto dentro del filtro donde a una determinada presión oncótica se iguala la presión hidrostática de la sangre, y la filtración cesa.

En los fluidos de sustitución se usan lactato o bicarbonato como *buffer*. Estudios clínicos recientes muestran que no hay diferencia alguna entre el uso de lactato o de bicarbonato. Recientemente algunos autores han informado de una mayor sobrevivencia de pacientes tratados con técnicas de hemofiltrado de alto volumen. Se ha formulado la hipótesis de que estos resultados están parcialmente

relacionados con una mejor remoción de sustancias nocivas de peso molecular medio, como citocinas o icosanoides. La máquina Prisma fue desarrollada por Hospal, en Francia, para lograr un rango completo de terapias de reemplazo renal continuo. Así, esta máquina puede efectuar SCUF, CVVH, CVVHD, CVVHDF, CAVH e intercambio terapéutico de plasma (figura 16–9).

## DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal es efectiva en el tratamiento de pacientes con IRA asociada a inestabilidad hemodinámica o cuando no hay disponibilidad de máquinas de hemodiálisis.

### Bases fisiológicas

El peritoneo es una membrana que por su estructura funciona como una barrera semipermeable al paso de agua y solutos. Las capas involucradas están dadas por capilares, intersticio, células mesoteliales y líquido de la cavidad peritoneal. La diálisis peritoneal se refiere al intercambio de solutos y agua del capilar peritoneal al líquido dializado, en el espacio peritoneal. Para que este proceso se realice se requiere una superficie peritoneal de absorción sana y amplia, así como un flujo sanguíneo óptimo; en la medida en que estos factores sean adecuados, así será el funcionamiento de la diálisis.

### Técnica para la colocación del catéter de diálisis

Es un procedimiento relativamente sencillo: se debe vaciar la vejiga con la colocación de sonda vesical; previa asepsia de piel se procede a aplicar un punto de anestesia local en la línea media, infraumbilical, aproximadamente a una tercera parte de distancia entre la cicatriz umbilical y la sínfisis del pubis. Se incide la piel y se hace disección hasta llegar al peritoneo, después se introduce el catéter de diálisis ayudado por el trocar dentro de catéter, justo a la entrada de la cavidad peritoneal se retira un poco la punta del trocar y se introduce el catéter hacia cualquiera de las fosas iliacas, retirando definitivamente el trocar. Se procede a la corrección del catéter con el sistema en “Y” de diálisis previa fijación del mismo y finalmente se corrobora la permeabilidad.

### Complicaciones

- 1. Mal funcionamiento.** Se refiere al drenaje inadecuado del catéter de diálisis; puede estar relacionado con una posición inadecuada o absorción, o

con ambas. Se puede intentar la movilización cuidadosa para corregir la posición o cambio de catéter, para lo cual habrá de realizarse una irrigación con solución fisiológica heparinizada. De no resolverse el problema será necesario reemplazar el catéter.

- 2. Fuga del líquido de diálisis.** Se asocia con incisiones grandes o con una disección extendida hacia peritoneo, por lo que para evitar este problema se recomienda un reprocedimiento fino y cuidadoso.
- 3. Peritonitis.** Es una complicación común, por lo general se presenta por infección del sitio de inserción del catéter. Entre los datos clínicos puede haber fiebre, distensión abdominal, vómito, diarrea y radiológicamente datos de fleo difuso.  
Su diagnóstico se confirma con la presencia de líquido peritoneal turbio con presencia de neutrófilos entre 50 y 100 células.
- 4. Perforación de víscera hueca.** Lo más frecuente es la perforación de vejiga (manifestada por hematuria inmediata al procedimiento) y de intestino.
- 5. Desequilibrio hidroelectrolítico.** Hipovolemia o hipervolemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia.
- 6. Dificultad ventilatoria.**
- 7. Arritmias.**
- 8. Pérdida de proteínas.**
- 9. Edema de escroto.**
- 10. Pérdida de líquido pericanular.**
- 11. Derrame pleural.**

### **Condiciones del paciente para la realización de diálisis peritoneal**

En todo paciente que vaya a ser sometido a diálisis peritoneal se debe asegurar que exista el menor riesgo de complicaciones, que realmente tenga una indicación y que no presente alteraciones en la coagulación.

El volumen líquido de diálisis inicialmente es de 10 a 20 mL/kg. Para evaluar la funcionalidad del catéter y la posibilidad de fugas se realizan intercambios de entrada por salida, pudiéndose incrementar gradualmente a 40 a 50 mL/kg/re-cambio controlando que no comprometa el estado respiratorio en las siguientes 8 a 12 h, permitiendo con ello un adecuado sellado de la membrana peritoneal al catéter.

El tiempo de intercambio es de 30 min, con un tiempo de infusión de 5 a 10 min y uno de salida o drenaje de 10 a 15 min. Debe estar a temperatura corporal para maximizar eficiencia y prevenir hipotermia y vasoconstricción mesentérica (cuadros 16-14 y 16-15).

**Cuadro 16–14. Composición del líquido de diálisis**

	Estándar (363 Osm/L)	Hiperosmolar	Hiperosmolar (cuando hay que arrastrar mucha agua)
S. glucosa	1.5%	2.5%	4.25%
Na (mEq/L)	140	138	138
Cl (mEq/L)	100	101	101
Lactato (mEq)	43	40	40
Mg mg/100 mL	1.5	1.5	1.5
Ca mg/%	4	4.25	4.25

## INDICACIONES PARA INICIAR TERAPIA DIALÍTICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Para evitar la mala fama que tienen los procedimientos dialíticos como tratamiento de primera elección en la IRA, independientemente de la clasificación que se utilice, no se debe indicar con base en la diuresis, la retención azoada, el desequilibrio hidroelectrolítico o ácido–base, sino que debe aplicarse dicha terapia basándose en la depuración de creatinina, que siempre debe ser menor de 15 mL/min.

La ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) ha establecido que, si se cumple un criterio, se plantea la terapia de reemplazo; si se cumplen dos criterios, la terapia es obligatoria, y si se cumplen tres o más criterios es de urgencia. Los criterios son los siguientes:

- Oliguria o anuria menor de 200 mL en 12 h.
- Acidosis metabólica grave, con pH menor de 7.1.
- Hiperazotemia grave, con BUN igual o mayor de 80 mg/dL.
- Hipercalemia igual o mayor de 6.5 mEq/L.
- Signos clínicos de toxicidad urémica.
- Hiponatremia o hipernatremia grave, con Na menor de 115 o mayor de 160 mEq/L.

**Cuadro 16–15. Soluciones de diálisis con bicarbonato**

NaCl (U.45)	916 mL	Na 140 mEq/L
NaCl (2.5 mEq/L)	12 mL	Cl 100 mEq/L
NaHCO <sub>3</sub>	40 mL	Mg 1.5 mg %
MgSO <sub>4</sub> (10%)	1.8 mL	SO <sub>4</sub> mEq/L
Dextrosa	30 mL	HCO <sub>3</sub> 40 mEq/L
Glucosa	15 g	
Osmolalidad	365 mOsmol/L	

Diálisis temprana	R Riesgo	Ficticio: < volumen urinario < 0.5 mL/kg/h x 6 horas > creatinina sérica x 1.5 < filtración glomerular 25% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	I Lesión ( <i>injury</i> ) Daño	Ficticio: < volumen urinario < 0.5 mL/kg/h x 12 h > creatinina sérica x 2 < filtración glomerular 50% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
	F Falla o insuficiencia	Ficticio: < volumen urinario < 0.3 mL/kg/hora x 12 h o más Verdadero (?) > creatinina sérica x 3 < filtración glomerular 50% Verdadero: filtración glomerular < 15 mL/min
Diálisis tardía	L Lesión	Ficticio: si no hay biopsia renal no se puede determinar la lesión verdadera. Biopsia renal para determinar la lesión cuando hay oliguria o anuria por más de cuatro semanas
Diálisis crónica trasplante	E Daño final Enf. terminal	Enfermedad renal previa Filtración glomerular disminuida con manifestaciones de uremia posterior a riesgo, lesión o falla con más de tres meses de duración Gabinete (US, gammagrama renal), riñones disminuidos de tamaño, y biopsia renal demostrando daño glomerular

Figura 16–10. Clasificación de RIFLE modificada por Díaz de León para indicación de TRR.

- Hipertermia.
- Anasarca o sobrecarga de líquidos importante.
- Insuficiencia orgánica múltiple, incluyendo disfunción renal.
- SIRS, sepsis o choque séptico con disfunción renal.

En México, en experiencia de los médicos se inicia la terapia sustitutiva cuando el paciente, independientemente de las indicaciones referidas por la ADQI, tiene una depuración de creatinina menor de 15 mL/min y un U/P Osm menor de 1. A esto se le llama diálisis temprana (figura 16–10).

### Diagnóstico

La depuración de creatinina determinada intencionalmente ha demostrado que ni las variables clínicas ni los exámenes de laboratorio de rutina son de utilidad

para hacer el diagnóstico de disfunción en forma temprana, lo que puede evitar que estos pacientes evolucionen a insuficiencia renal por la adición de algún otro factor, como pueden ser los más frecuentes en pacientes obstétricas, hipovolemia por sangrado, procesos sépticos o fármacos neurotóxicos, o bien patologías previas o concomitantes con la gestación. El tratamiento de elección de la insuficiencia renal aguda en pacientes obstétricas es la diálisis temprana, la cual está basada en la depuración de creatinina con valores menores de 25 mL/min, y sólo cuando no sea posible efectuar ésta se aplicará la terapéutica medicamentosa, por ejemplo glucosa hipertónica, dosis elevadas de diuréticos, antitrombóticos y antagonistas del calcio.

En México la IRA es la cuarta causa de ingreso en las unidades de cuidados intensivos, con una mortalidad que varía de 1 a 70%; sin embargo, cuando se presenta sola y se utiliza diálisis temprana la mortalidad baja a 0. En 1968 Berggard y Bearn aislaron de la orina de pacientes con enfermedad de Wilson, caracterizada por daño tubular proximal, la beta 2 microglobulina ( $\beta$ 2MG); es un polipéptido de bajo peso molecular (aproximadamente 11.8 kDa), de alrededor de 100 aminoácidos, y no contiene hidratos de carbono asociados. Es sintetizada en todas las células nucleadas del organismo y forma la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I), siendo importante en el proceso de reconocimiento celular. Es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal. El incremento de los niveles plasmáticos de  $\beta$ 2MG es verificable en dos situaciones:

1. Por disminución de la filtración glomerular, lo que la hace de gran utilidad en la detección de disfunciones tubulares proximales, y por lo tanto es utilizada precisamente para monitorear dicha función; por ejemplo, en pacientes con trasplante renal.
2. Por aumento en la síntesis, como ocurre en patologías en las que el sistema inmunitario está involucrado, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma de células  $\beta$ , y en algunas infecciones virales y neoplasias.

Los resultados de la depuración de creatinina y  $\beta$ 2MG de las 20 pacientes del estudio se expresan en el cuadro 16-1; cabe señalar que ambos valores se encontraron de acuerdo con lo esperado; sin embargo, es importante recalcar que los resultados mostrados en el cuadro 16-2, al estratificarlos entre pacientes que fallecieron y las que sobrevivieron, revelan una marcada diferencia en los valores de  $\beta$ 2MG y no en los valores de la depuración de creatinina, situación similar observada en cuanto PAM y albuminuria, que no existe diferencia significativa. Los resultados de la depuración de creatinina y  $\beta$ 2MG de las 20 pacientes del estudio se expresan en el cuadro 16-1; cabe señalar que ambos valores se encontraron de acuerdo con

lo esperado, aunque es importante recalcar que los resultados mostrados en el cuadro 16-2, al estratificarlos entre pacientes que fallecieron y las que sobrevivieron, revelan una marcada diferencia en los valores de  $\beta$ 2MG y no en los valores de la depuración de creatinina, situación similar observada en cuanto a PAM y albuminuria, pues no existe diferencia significativa (cuadros 16-3 y 16-4). Al comparar las pacientes que fallecieron (20%) con las que no fallecieron (80%) se muestra una diferencia significativa en la  $\beta$ 2MG, lo que sugiere la probabilidad de que participe como indicador de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la preeclampsia severa, lo que abre la posibilidad para un estudio de cohorte.

Desde la primera comunicación por Berggard y Bearn se estableció la  $\beta$ 2MG como un indicador adecuado de la función tubular y sus implicaciones diagnósticas y pronósticas en la patología renal, considerando aspectos especiales como la identificación de pacientes con nefropatía membranosa y su tratamiento temprano con inmunosupresores.

De acuerdo con Haddad y col., los resultados encontrados en el presente estudio demuestran que la  $\beta$ 2 microglobulina pudiera ser un marcador temprano de preeclampsia, como lo refieren estos autores, que reportan diferencia significativa durante el segundo trimestre de gestación.

De cada paciente con insuficiencia renal aguda deberá hacerse una historia detallada, una exploración física y realizar estudios de laboratorio y gabinete. El análisis de electrólitos en la orina puede ser particularmente útil en la clasificación del tipo de falla renal. Mientras que la perfusión renal disminuye, el riñón responde aumentando la resorción y por lo tanto disminuyendo el sodio excretado. Si ha ocurrido un daño intrínseco del riñón no se efectúa este proceso, aumentando el FeNa.

## REFERENCIAS

1. **Díaz de León PM, Aristondo MG, Briones GJ:** *Medicina crítica: diagnóstico y terapéutica*. 2ª ed. México, Patria, 2005.
2. **Díaz de León PM, Aristondo MG:** Insuficiencia renal aguda. *Nefrol Mex* 1990;11:63-69.
3. **Díaz de León PM, Briones GJC, Moreno SAA:** *Insuficiencia renal aguda*. 2ª ed. México, DEMSA, 2006.
4. **Nissenon AR:** Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 1998;66:7-10.
5. **Lameire NH:** The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21:197-210.
6. **Sykes E, Cosgrove JF:** Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2007;89(1):22-29.
7. **Liano F, Pascual J:** Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998;18:541-550.
8. **Brady HR, Singer GG:** Acute renal failure. *Lancet* 1995;346:1533-1540.
9. **Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al.:** Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818.

10. **Gligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E:** Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 2002;61(3):855–861.
11. **Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C et al.:** Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005;98:661–666.
12. **Cameron JS:** Acute renal failure—the continuing challenge. *Q J Med* 1986;59:337–343.
13. **Kellum JA, Angus DC:** Patients are dying of acute renal failure. *Crit Care Med* 2002;30:2156–2157.
14. **Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al.:** RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critical ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
15. **Aristondo MG, Díaz de León PM:** Mortalidad de la insuficiencia renal aguda en el Distrito Federal. *Nefrol Mex* 1981;2:57–62.
16. **Torres ZM, Martínez SJ, Díaz de León PM, Múgica HM:** Índices de función renal con colección urinaria de dos horas en el diagnóstico de insuficiencia renal aguda no oligúrica por aminoglucósidos. *Nefrol Mex* 1985;6(1):17–25.
17. **Manzo PE, Juárez DGN, Aristondo MG, Díaz de León PM:** Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en pacientes con rhabdomiólisis secundaria a oclusión arterial infra-renal revascularizados. *Cir Ciruj* 1989;56:119–126.
18. **Torres ZM:** El síndrome de insuficiencia renal aguda debido a necrosis tubular aguda por isquemia renal. *Rev Med IMSS* 1990;28:23–26.
19. **Aristondo MG, Juárez AG, Torres ZM, Díaz de León PM:** Alteraciones de la función renal en pacientes con sepsis abdominal. *Nefrol Mex* 1990;11(1):31–34.
20. **Torres ZM:** Fisiopatología y diagnóstico de la insuficiencia renal aguda en la sepsis. *Nefrol Mex* 1992;27.
21. **Henríquez MI:** Insuficiencia renal aguda y embarazo. *Nefrol Mex* 1998;19(4):149–150.
22. **González ML, Correa PR, Gamba AG:** Hemodiálisis continua en el tratamiento de la falla renal aguda. *Rev Invest Clin* 2000;52(1):31–38.
23. **Durán NJJ, Bojórquez ML:** Prevalencia y factores de riesgo asociados a insuficiencia renal aguda en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2001;15(6):208–213.
24. **Díaz de León PM, Briones GC, Gil RN, Mendoza TA:** Insuficiencia renal aguda (IRA) en el paciente quemado. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2002;16(4):136–144.
25. **Bonet RL, Nava AM:** Estrés oxidativo y algunas formas de insuficiencia renal aguda. *Bioquímica* 2002;27(1):13–17.
26. **Piñón EJ, Gutiérrez OC, Bueno CJH:** Factores pronósticos para mortalidad en insuficiencia renal aguda. *Rev Facultad Salud Púb Nutrición* 2004;4:25–32.
27. **Gómez Bravo TE, Rodríguez RM, Briones VCG, Chávez DR, Díaz de León PM et al.:** Diálisis peritoneal temprana en pacientes con insuficiencia renal aguda por preeclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2004;18(3):81–85.
28. **Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ, Jiménez MHM:** Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2004;18(6):199–206.
29. **Pérez CE, Poblano MM:** Insuficiencia renal aguda en pacientes toxémicas. *Rev Hosp Juárez Mex* 2004;71(4):31–36.
30. **Meléndez VM, Olalde CR, Sánchez SV, Cortez GA:** Insuficiencia renal aguda como manifestación inicial de leucemia linfoblástica. *Nefrol Mex* 2005;26(1):9–12.
31. **Díaz de León Ponce MA, Díaz de León PG, Moreno Santillán AA, González DJ, Briones Garduño JC:** El riesgo del procedimiento anestésico en la función renal. *Rev Mex Anest* 2005;28(3):233–238.

32. **Díaz de León PM, Moreno SAA, González DJ:** Terapia de reemplazo renal continuo en la insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2005;19(2):71–74.
33. **Briones GJ, Díaz de León PM:** Diálisis peritoneal en pacientes obstétricas. *Cir Ciruj* 2006; 74:15–20.
34. Egresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud 2000. *Salud Púb Méx* 2002;44:2.
35. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV:** Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;1448–1460.
36. **Lameire NH:** The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21:197–210.
37. **Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA:** Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994;78:143–149.
38. **Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS:** Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984;100:352–357.
39. **Solomon R, Werner C, Mann D, D’Elia J, Silva P:** Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416–1420.
40. **Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A et al.:** Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1489–1495.
41. **Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM:** The evolution of acute renal failure, 1956–1988. *Q J Med* 1990;74:83–104.
42. **Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT:** Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243–248.
43. **Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R:** Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191–198.
44. **Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL et al.:** Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987;83:65–71.
45. **Myers BD, Moran SM:** Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986;314:97–105.
46. **Corwin HL, Teplick RS, Schreiber MJ, Fang LS, Bonventre JV et al.:** Prediction of outcome in acute renal failure. *Am J Nephrol* 1987;7:8–12.
47. **Cameron JS:** Acute renal failure—the continuing challenge. *Q J Med* 1986;59:337–343.
48. **Davidman M, Olson P, Kohen J, Leither T, Kjellstrand C:** Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med* 1991;151:1809–1912.
49. **Shankel SW, Johnson DC, Clark PS, Shankel TL, O’Neil WM Jr:** Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1992;152:986–990.
50. **Pascual J, Liano F, Ortuno J:** The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:144–153.
51. **Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE et al.:** Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983;308:373–376.
52. **Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL et al.:** Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:100–104.
53. **Rosen S, Heyman S:** Difficulties in understanding human “acute tubular necrosis”: limited data and flawed animal models. *Kidney Int* 2001;60:1220–1224.
54. **Hilton R:** Clinical review. *BMJ* 2006;333:786–790.

55. **Feest TG, Round A, Hamad S:** Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community-based study. *BMJ* 1993;306:481–483.
56. **Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK, Mikhail AI, Kearney E et al.:** Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 2001;94:533–540.
57. **Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C et al.:** Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005;98:661–666.
58. **Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K et al.:** Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002;95:579–583.
59. Renal Association: *UK Renal Registry: the Eighth Annual Report, 2005*. Bristol, UK Renal Registry, 2005.
60. **Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R:** Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191–198.
61. **Nash K, Hafeez A, Hou S:** Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
62. **Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM:** The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1038–1048.
63. **Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT:** Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243–248.
64. **Liano F, Pascual J:** Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996;50:811–818.
65. **Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR et al.:** Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613–1621.
66. **Carmichael P, Carmichael AR:** Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg* 2003;73:144–153.
67. **Lameire N, van Biesen W, Vanholder R:** Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417–430.
68. **Lameire NH:** Contrast-induced nephropathy—prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:i11–i23.
69. **Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J et al.:** N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773–2782.
70. **Sandhu C, Belli AM, Oliveira DB:** The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:344–347.
71. **Kulkarni S, Jayachandran M, Davies A, Mamoun W, Al-Akraa M:** Non-dilated obstructed pelvicalyceal system. *Int J Clin Pract* 2005;59:992–994.
72. **MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtara H et al.:** Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998;352:13–16.
73. **Dupont PJ, Lightstone L, Clutterbuck EJ, Gaskin G, Pusey CD et al.:** Lesson of the week: cholesterol emboli syndrome. *BMJ* 2000;321:1065–1067.
74. **Kwok MH, Sheridan DJ:** Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420–423.
75. **Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM:** Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 1997;90:781–785.
76. **Star RA:** Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998;54:1817–1831.
77. **Gligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E:** Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 2002;61(3):855–861.
78. **Burne M, Daniels J, El Ghandour A et al.:** Identification of the CD4+ T cell as major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;108(9):1283–1290.

79. **Schiff H, Lang SM, Fischer R:** Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346(5):305–310.
80. **Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA:** Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* 2002;30(5):S235–S240.
81. **Díaz de León PM, Aristondo MG:** Insuficiencia renal aguda. *Nefrol Mex* 1990;11(2):62–69.
82. **Briones GJC, Díaz de León PM, Meza VM, García RL, Villagrán UA et al.:** Disfunción renal en la fase aguda de la preeclampsia–eclampsia. *Nefrol Mex* 2004;13(3):81–85.
83. **Posternak L, Brunner HR, Gavras H, Brunner DB:** Angiotensin II blockade in normal man: interaction of renin and sodium in maintaining blood pressure. *Kidney Int* 1977; 11:197–203.
84. **Aisenbrey GA, Handelman WA, Arnold P et al.:** Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat. *J Clin Invest* 1981;67:961–968.
85. **Badr KF, Ichikawa I:** Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1988;319:623–629.
86. **Drago A:** *Systemic inflammatory response syndrome (S.I.R.S.) after cardiac surgery.* Cardiovascular Surgery Division, Hospital San Juan de Dios de La Plata, Buenos Aires, Argentina.
87. **Montero GT, Hurtado de Mendoza AJ, Cabrera Rosel P:** Daño múltiple de órganos: morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30(Supl): 77–88.
88. **Rodríguez MI, Vallès M, Sirvent JM, Matéa G, Bonet A et al.:** Mortalidad y factores de riesgo de los pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica. *Med Clin (Barc)* 1998;111:247–250.
89. **Carrillo ER, Téllez MMA, Salinas RS:** Mortalidad por disfunción orgánica múltiple en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44(4).
90. **Matas M, Valles M, Bronsoms J, Mate G, Bonet A et al.:** Fracaso renal agudo prolongado en pacientes críticos en fallo multiorgánico. *Nefrología* 1994;XIV(5).
91. **Laue Noguera ML, López Abreu MA, Risco Cortés RE, Esquivel Ledesma JI:** Morbimortalidad por disfunción orgánica múltiple en niños gravemente enfermos. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2002;16(1):5–11.
92. **Cruz ME, Hernández Rojas ME, Molinar RF, Hernández LD:** Insuficiencia renal aguda en el paciente crítico. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 1998;12(4):145–155.
93. **Carrillo ER, Castro PJF:** Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2009;23(4):241–244.
94. **Chávez PJP, Sánchez VLD:** Historia natural de la insuficiencia renal aguda (IRA) en las unidades de terapia intensiva (UTI) mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Int* 2010;24(1):18–24.

---

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

---

*María del Pilar Rangel Mejía*

### DEFINICIÓN

El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado pueden prevenir y disminuir la gravedad de los síntomas —especialmente la disnea—, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, mejorar la capacidad de realizar ejercicio y prolongar la supervivencia.<sup>1</sup>

La Iniciativa Global de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), un informe elaborado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) y la Organización Mundial de la Salud, define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras afecciones relacionadas de la siguiente manera:<sup>2</sup>

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** es una afección prevenible y tratable, aunque incluye algunos efectos extrapulmonares significativos que contribuyen a la gravedad de los pacientes. Su componente pulmonar se caracteriza por la limitación al flujo del aire que no es completamente reversible. Esta limitación es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a las partículas nocivas o gases.<sup>2</sup>
- **Bronquitis crónica:** se define como una tos productiva crónica, presente durante tres meses en dos años consecutivos, en un paciente en el que se hayan excluido otras causas de tos.<sup>3</sup>

- **Enfisema:** agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos, distal a los bronquiolos terminales, con destrucción de las paredes del espacio aéreo.<sup>4</sup>
- **Asma:** enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. La inflamación crónica se asocia a una respuesta de las vías aéreas, caracterizada por episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente durante la noche. Estos episodios se relacionan con obstrucción del flujo de aire, que es reversible de manera espontánea o con tratamiento.<sup>5</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Hay tres formas frecuentes de presentación en los pacientes con EPOC:

1. Pacientes con pocos síntomas pero con un estilo de vida sedentario: estos pacientes, sin saberlo, evitan la disnea de esfuerzo al limitar sus actividades físicas. Suelen quejarse de fatiga.<sup>5</sup>
2. Paciente con síntomas respiratorios, como tos crónica y disnea de esfuerzo.
3. Algunos se presentan con una exacerbación aguda, como puede ser de la tos y la expectoración, así como fiebre. El intervalo entre las exacerbaciones disminuye a medida que la EPOC evoluciona.<sup>5</sup>

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos durante la exploración física dependen de la gravedad de la EPOC. En la enfermedad temprana la exploración suele ser normal o sólo mostrar prolongación de la espiración y sibilancias durante la espiración forzada. En la enfermedad severa hay un incremento de la obstrucción al flujo del aire, disminución del murmullo vesicular, sibilancias, estertores crepitantes en las bases, depresión del diafragma y limitación de su movimiento, así como aumento del diámetro anteroposterior.<sup>8</sup>

Los pacientes con EPOC en fase terminal adoptan posiciones para aliviar la disnea, como inclinarse hacia adelante con los brazos extendidos y el peso apoyado en las palmas, y retracción paradójica de los músculos intercostales durante la inspiración (signo de Hoover), cianosis debida a la hipercapnia grave, hepatomegalia e ingurgitación yugular secundarios a insuficiencia cardíaca derecha.

## ESTUDIOS DE GABINETE

1. Radiografía de tórax: tiene una sensibilidad baja para el diagnóstico de EPOC (50%). Las características radiográficas que sugieren EPOC inclu-

yen aumento de la radiolucidez, diafragma plano y aumento del espacio aéreo retroesternal en la radiografía lateral. Las bulas se definen como áreas radiolúcidas mayores de 1 cm de diámetro.

2. Tomografía de alta resolución: tiene altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfisema, pero no para el de bronquitis crónica o asma.<sup>9</sup> Puede determinar si el enfisema es centroacinar o panacinar. El enfisema centroacinar se produce generalmente en los lóbulos superiores y el enfisema panacinar se produce más en las bases pulmonares. La tomografía computarizada desempeña un rol importante en los pacientes enfisematosos que serán sometidos a cirugía.
3. Gasometría: en enfermedad leve a moderada los pacientes presentan hipoxemia y hipercapnia ligeras, las cuales son mayores conforme la enfermedad progresa. La hipercapnia se desarrolla sobre todo cuando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) cae por debajo de 1 L.
4. Espirometría: los datos más importantes son el FEV1 y la capacidad vital forzada. El volumen expirado en el sexto segundo a veces se utiliza como aproximación de la capacidad vital forzada.<sup>10</sup> Cuando la FEV1/FVC es menor de 0.7 generalmente indica obstrucción del aire.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se confirma en pacientes con factores de riesgo (cuadro 17-1), signos y síntomas compatibles, y espirometría que confirma el proceso obstructivo en relación con  $FEV1/CVF < 70$  y  $FEV1 < 80\%$  del predicho si no hay un diagnóstico alternativo. El valor normal bajo de la relación  $FEV1/CVF < 70$  se debe tomar con precaución, ya que ésta disminuye con la edad de manera normal. Asimismo, presentan una disminución de la capacidad vital y de la capacidad inspiratoria, así como un aumento de la capacidad pulmonar total y del volumen residual que indica hiperinflación. La disminución del FEV1 se asocia a la presencia de eventos cardiovasculares independientemente de la edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo.

El FEV1 expresado en porcentaje de predicho se utiliza para determinar la gravedad de la enfermedad. Las diversas guías de práctica clínica utilizan varios

#### Cuadro 17-1. Factores de riesgo

Antecedentes familiares
Antecedente de tabaquismo (edad de inicio, número de cigarrillos diarios, número de años de fumador y si continúa fumando). Sin embargo, algunos pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica no presenta ningún factor de riesgo (aproximadamente 20%) <sup>6,7</sup>
Antecedentes ambientales (exposición a humo de leña)

Fuente: *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary*. 2006.

**Cuadro 17–2. Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Espirometría: es esencial para confirmar el diagnóstico y establecer el estadio. La reversibilidad posbroncodilatadora sugiere asma y descarta la EPOC

La capacidad vital forzada o el FEV6 son necesarios para establecer el diagnóstico de obstrucción

Capacidad de difusión de monóxido de carbono: puede ayudar a establecer el diagnóstico, pero no es necesaria para el diagnóstico de rutina

Radiografía: sólo sirve si se trata de un enfisema severo

Gases en sangre arterial

Leve: FEV1 > 80% del valor de referencia

Moderada: FEV1 de 65 a 79% del previsto

Moderadamente grave: FEV1 de 50 a 64% del previsto. La medición de gases es opcional, pero se debe realizar cuando la oximetría es < 88%

Grave: FEV1 de 30 a 39% del previsto. Es necesaria la determinación de gases en sangre

Muy grave: FEV1 < 30%. Es necesaria la determinación de gases en sangre

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV6: volumen espiratorio forzado en seis segundos; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo.

puntos de corte del FEV1, pero la mayoría son similares al sistema de clasificación GOLD.<sup>12</sup>

En el cuadro 17–2 se resumen los estudios de gabinete y su utilidad en el diagnóstico de pacientes con EPOC.

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ESTABLE**

La farmacoterapia se utiliza para prevenir y disminuir los síntomas (principalmente la disnea), reducir la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, y mejorar la capacidad para el ejercicio.

Para controlar los síntomas hay que agregar tratamientos farmacológico y no farmacológico de forma escalonada.<sup>13–16</sup>

Las bases del tratamiento incluyen broncodilatadores,  $\beta$  agonistas, anticolinérgicos y glucocorticoides inhalados; se administran solos o en combinación dependiendo de la gravedad de los síntomas y de la respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

- **Broncodilatadores.** Son el pilar del tratamiento. Mejoran los síntomas y la capacidad de ejercicio, incluso cuando no hay mejoría en la espirometría.<sup>13–16</sup> Hay de corta y de larga acción; primero se utilizan los de corta acción y luego se agregan los de larga acción si no hay un adecuado control de los síntomas.<sup>3</sup> Se pueden utilizar inhalados, orales, subcutáneos o intravenosos. La vía inhalada es el método de elección, porque es máxima su ac-

ción en la vía aérea y minimiza los efectos sistémicos. Los  $\beta$  agonistas y los anticolinérgicos se pueden administrar solos o en combinación. Todos mejoran los síntomas, aunque difieren en cuanto al tiempo de inicio de acción.<sup>3</sup>

- $\beta$  agonistas de acción corta. Incluyen el albuterol, el levalbuterol y el pirbuterol. La sobredosificación se manifiesta como temblor, taquicardia refleja, dilatación arterial periférica e hipocalcemia. No se prescriben por vía oral debido a sus efectos adversos.
- Anticolinérgicos. Mejoran la función pulmonar y los síntomas. El grado de broncodilatación al combinarlos con  $\beta$  agonistas es aditiva.<sup>2,17,18</sup>
- Broncodilatadores de acción prolongada. Se prefiere un anticolinérgico de acción prolongada, dado que la mayoría de los efectos parecen ser superiores que los de los  $\beta$  agonistas.
- $\beta$  agonistas de acción prolongada. Incluyen el salmeterol, el formoterol y el arformoterol. Disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones y mejoran la función pulmonar y la calidad de vida.
- Anticolinérgicos de acción prolongada. Aquí se incluye el tiotropio, el cual mejora la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones.
- Broncodilatadores. La teofilina sólo es moderadamente eficaz y tiene más efectos secundarios que otros broncodilatadores; se utiliza ocasionalmente en pacientes con síntomas refractarios. La teofilina se metaboliza en el hígado, por lo que cualquier proceso que interfiera con la función de éste puede alterar el metabolismo de la teofilina e incrementar sus niveles. En general se recomienda mantener los niveles séricos entre 8 y 12  $\mu\text{g/mL}$ .
- Glucocorticoides inhalados. Pueden reducir la inflamación. Disminuyen las exacerbaciones y retardan la progresión de los síntomas. Pero parecen tener poco impacto sobre la función pulmonar y la mortalidad. Se utilizan en tratamiento combinado y no se deben utilizar en monoterapia. Se pueden emplear antes que los broncodilatadores inhalados si hay signos de inflamación o un componente asmático de la EPOC.<sup>19-21</sup> En el cuadro 17-3 se muestra el tratamiento escalonado de la EPOC con base en los resultados de la espirometría según las recomendaciones de la GOLD.

## Medicamentos que casi nunca se deben utilizar

### Glucocorticoides sistémicos

Se han utilizado para el tratamiento de las exacerbaciones; sin embargo, su uso crónico tiene efectos adversos significativos y se ha asociado con aumento de la morbilidad y la mortalidad. Si se tienen que utilizar, se debe hacerlo con la dosis más baja.<sup>22,23</sup>

**Cuadro 17–3. Clasificación de GOLD de la gravedad y recomendaciones de tratamiento**

Estadio	Características	Recomendaciones de tratamiento
Todos	Evitar los factores de riesgo	Evitar los factores de riesgo
	Vacuna contra la influenza	Vacuna contra la influenza
	Vacuna antineumococo	Vacuna antineumococo
Leve	FEV1/FVC < 0.70 FEV1 = 80% ref	Broncodilatadores de corta acción
Moderado	FEV1/FVC < 0.70	Broncodilatadores de corta acción
	50% = FEV1 < 80% ref	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores de larga acción Rehabilitación
Grave	FEV1/FVC < 0.70	Broncodilatadores de corta acción
	30% = FEV1 < 50% ref	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores de larga acción Rehabilitación
		Glucocorticoides inhalados cuando los síntomas son significativos y en caso de exacerbaciones repetidas
Muy grave	FEV1/FVC < 0.70	Broncodilatadores de corta acción
	FEV1 < 30% ref o FEV1 < 50% ref más insuficiencia respiratoria	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores de larga acción Rehabilitación
		Se pueden usar glucocorticoides inhalados
		Tratamiento de las complicaciones
		Rehabilitación
		Oxigenoterapia a largo plazo si hay insuficiencia respiratoria crónica Considerar el tratamiento quirúrgico

*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Executive Summary: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2006.*

Los agentes mucolíticos no se consideran como tratamiento de rutina en los pacientes con EPOC estable.

No hay evidencia de que el adelgazamiento o el aumento de la eliminación de las secreciones induzcan mejoría.

El aumento del consumo de líquidos no tiene ninguna utilidad, a menos que el paciente esté hipovolémico. No se recomiendan las nebulizaciones con agua o solución salina, dado que pueden irritar las vías respiratorias y provocar broncoespasmo.<sup>24</sup>

La antibioticoterapia crónica no se recomienda en pacientes con EPOC; sin embargo, ciertos antibióticos —en especial los macrólidos— tienen efectos antiinflamatorios. Sólo los pacientes con EPOC y bronquiectasias se pueden beneficiar con antibióticos usados en forma crónica.<sup>25</sup>

## **REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR EN PACIENTES CON EPOC<sup>26,27</sup>**

Puede ser benéfica en algunos pacientes con escaso control de la enfermedad después del tratamiento farmacológico adecuado. Reduce el volumen pulmonar al disminuir el tejido enfisematoso. Las indicaciones se derivan del Estudio Nacional del Tratamiento contra el enfisema (NETT):

- Edad menor de 75 años.
- Disnea grave a pesar de un adecuado tratamiento farmacológico y de la rehabilitación pulmonar.
- Más de seis meses de no fumar.
- Importante obstrucción del flujo del aire en la espirometría (FEV1 menos de 45% del predicho).
- Capacidad de difusión del monóxido de carbono no menor de 20% del predicho.
- Volumen residual mayor de 150%.
- Capacidad pulmonar total mayor de 100%.

Los aspectos más importantes del manejo de los pacientes con EPOC en anestesiología tienen lugar durante la evaluación inicial para determinar el estado clínico del enfermo, por lo que hay que investigar si el paciente continúa fumando; si es así, debe dejar de hacerlo, lo ideal es que deje de fumar por lo menos ocho semanas antes de la cirugía. Asimismo, se requiere identificar cualquier proceso infeccioso y broncoespasmo, determinar la función de ventrículo derecho (por la mala tolerancia a la poscarga), evaluar la tolerancia del paciente al ejercicio y la disnea, y prevenir las complicaciones posoperatorias, como neumonía, atelectasia, broncoespasmo y neumotórax.

Se deben realizar pruebas funcionales respiratorias, sobre todo a los pacientes programados para resección pulmonar. En la gasometría los datos de mayor relevancia son la  $pO_2$  y la  $pCO_2$ . La hipercapnia que no se corrige con hiperventilación requiere el uso de ventilación mecánica posterior a la cirugía.

## **USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

La indicación de inicio de la ventilación mecánica se basa en el juicio clínico. El deterioro del intercambio gaseoso y la dificultad respiratoria que no responden

a las maniobras conservadoras son las causas más comunes de uso de ventilación mecánica:<sup>28</sup>

- Hipoxemia que no responde a oxígeno suplementario con mascarilla nasal.
- Acidosis respiratoria grave.

La meta de la ventilación mecánica es evitar el exceso de trabajo de la respiración y al mismo tiempo mantener el trabajo respiratorio suficiente para prevenir la atrofia respiratoria. Este objetivo se logra con la ventilación asistida, que incluye asistocontrol, presión soporte y ventilación obligatoria intermitente sincronizada.<sup>29,30</sup>

- **Fracción inspirada de oxígeno:** debe ser ajustada hasta mantener una  $PO_2 > 60$  mmHg. Los niveles más altos aumentan la toxicidad por oxígeno, sin incrementar la oxigenación tisular. La saturación de oxihemoglobina arterial se debe mantener  $> 92\%$ .<sup>31</sup>
- **Sensibilidad del disparo:** la sensibilidad del disparo se debe fijar en 1 o 2  $cmH_2O$ . Esto significa que la asistencia respiratoria se activa cuando la presión alveolar disminuye 1 o 2 mmHg de la presión atmosférica. Un *trigger* inadecuado, que es demasiado sensible, puede ocasionar alcalosis respiratoria.<sup>32</sup> La sensibilidad del disparo se fija en 2 L por minuto cuando se utiliza el flujo de activación.<sup>33,34</sup> Ésta se sugiere en los pacientes que tienen mayor esfuerzo inspiratorio.
- **Presión positiva al final de la espiración intrínseca (auto-PEEP):** es común en los pacientes con EPOC. Se puede medir en un paciente relajado con la oclusión del puerto espiratorio del circuito del ventilador.<sup>35</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo la media de auto-PEEP en paciente con EPOC fue de 9.4  $cmH_2O$ .<sup>36</sup> La auto-PEEP es un impedimento para activar la asistencia del respirador, ya que aumenta la cantidad del esfuerzo respiratorio que se requiere para bajar la presión alveolar al valor del disparo. En estos pacientes se sugiere la adición de PEEP extrínseca.

Lo que se considera es aplicar una cantidad de PEEP  $< 80\%$  de la auto-PEEP medida.
- **Volumen corriente:** entre 5 y 7 mL/kg pueden reducir el riesgo de lesión pulmonar por hiperinflación y barotrauma.<sup>36</sup>

## REFERENCIAS

1. Rennard SI, Vestbo J: COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216.
2. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary.* 2006.

3. **Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force:** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932.
4. **Rennard SI:** COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998;113:235S.
5. Global Initiative for Asthma: *GINA report. Global strategy for asthma management and prevention.* 2006.
6. **Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E:** Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683.
7. **Mannino DM, Buist AS, Petty TL et al.:** Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *Thorax* 2003;58:388.
8. **Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK et al.:** Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188.
9. **Mair G, Miller JJ, McAllister D et al.:** Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J* 2009;33:536.
10. **Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D et al.:** FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005;127:1560.
11. **Sin DD, Wu L, Man SF:** The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952.
12. **De Marco R, Accordini S, Antò JM et al.:** Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:956.
13. **Cooper CB, Tashkin DP:** Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Br Med J* 2005;330:640.
14. **Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR:** Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301.
15. **Man SF, McAlister FA, Anthonisen NR, Sin DD:** Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *JAMA* 2003;290:2313.
16. **Ferguson GT, Cherniack RM:** Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993;328:1017.
17. **COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group:** In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411.
18. **Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al.** Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635.
19. **Sin DD, Paul Man, SF:** Cooling the fire within: inhaled corticosteroids and cardiovascular mortality in COPD. *Chest* 2006;130:629.
20. **Pinto Plata VM, Müllerova H, Toso JF et al.:** C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23.
21. **Lapperre TS, Snoeck Stroband JB, Gosman MM et al.:** Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517.
22. **Sin DD, Tu JV:** Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J* 2001;17:380.

23. **Walters JA, Walters EH, Wood Baker R:** Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005374.
24. **Decramer M, Rutten van Mólken M, Dekhuijzen PN et al.:** Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552.
25. **Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR et al.:** Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139.
26. **Fishman A, Martínez F, Naunheim K et al.:** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059.
27. National Emphysema Treatment Trial Research Group: Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075.
28. **Laghi F, Tobin MJ:** Indications for mechanical ventilation. En: Tobin MJ (ed.): *Principles and practice of mechanical ventilation*. Nueva York, McGraw-Hill, 2006:129.
29. **Slutsky AS:** Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians Consensus Conference. *Chest* 1993;104:1833.
30. **Laghi F, Tobin MJ:** Indications for mechanical ventilation. En: Tobin MJ (ed.): *Principles and practice of mechanical ventilation*. Nueva York, McGraw-Hill, 2006:129.
31. **Jubran, A, Tobin, MJ:** Reliability of pulse oxymetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator-dependent patients. *Chest* 1990;97:1420.
32. **Gibney RT, Wilson RS, Pontoppidan H:** Comparison of work of breathing on high gas flow and demand valve continuous positive airway pressure systems. *Chest* 1982;82:692.
33. **Sassoon CS, del Rosario N, Fei R et al.:** Influence of pressure- and flow-triggered synchronous intermittent mandatory ventilation on inspiratory muscle work. *Crit Care Med* 1994;22:1933.
34. **Giuliani R, Mascia L, Recchia F et al.:** Patient-ventilator interaction during synchronized intermittent mandatory ventilation. Effects of flow triggering. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1.
35. **Pepe PE, Marini JJ:** Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166.
36. **MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R:** Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 1997;111:188.

---

## Enfermedad renal crónica

---

*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Fernando Jiménez Flores*

### DEFINICIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la reducción progresiva e irreversible del filtrado glomerular. Estrictamente, se define como la disminución de la función renal, expresada por un tasa de filtración glomerular (GFR) < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses. Incluye los criterios diagnósticos que se mencionan a continuación.

### Criterios diagnósticos

1. Daño renal durante tres meses o más, el cual es definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), manifestado por alguno de los siguientes factores:
  - Anormalidades patológicas.
  - Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías en la composición de la sangre o la orina, o anomalías en las pruebas de imagen.
2. TFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante tres meses o más, con daño renal o sin él.

De acuerdo con el filtrado glomerular (FR) calculado o estimado con distintas fórmulas se clasifica en cinco estadios (cuadro 18-1).

**Cuadro 18–1. Clasificación por estadios de la enfermedad renal crónica**

Estadio	Descripción	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con GFR normal o alto	> 90
2	Daño renal con leve disminución de GFR	60 a 89
3	Disminución moderada de GFR	30 a 59
4	Disminución severa de GFR	15 a 29
5	Falla renal	< 15 (o diálisis)

GFR: tasa de filtración glomerular.

## EPIDEMIOLOGÍA

La ERC es un problema de salud pública importante que afecta a más de 10% de la población adulta y a más de 20% de los mayores de 60 años de edad. Actualmente constituye un problema mundial, dado que en los últimos registros epidemiológicos se registró un aumento progresivo de su incidencia, cuadruplicándose de 82 a 334 casos por cada millón de personas, mientras que su prevalencia se quintuplicó de 271 a 1 400 casos por cada millón. En México se estima actualmente un costo de 2% del presupuesto del servicio nacional de salud para esta enfermedad. Se calcula que para 2013 la cantidad de individuos con enfermedad renal terminal se duplicará.

En México aún no se cuenta con el Registro Nacional; sin embargo, se considera, según la Encuesta Nacional de 2006, que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (principal factor etiológico) es de 10.8% en la población mayor de 18 años de edad y que el riesgo de padecer nefropatía va de 20 a 40%. Se calcula que por lo menos hay ocho millones de personas con enfermedad renal crónica, de las cuales cerca de 40 000 están adscritas a algún programa de diálisis, diálisis peritoneal nocturna intermitente, diálisis peritoneal continua ambulatoria y diálisis peritoneal continua con cicladora. Se estima, además, la existencia de alrededor de 4 000 nuevos casos al año. En el Instituto Mexicano del Seguro Social se cree que 8.3 millones de mexicanos padecen insuficiencia renal crónica terminal moderada, de los cuales 102 000 la tienen en fase sustitutiva y 35 000 reciben terapia sustitutiva en la actualidad, con una repercusión socioeconómica importante. Se estima que 30% del costo operativo de la Región Occidente del IMSS se destina a la atención de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en fase sustitutiva y 9% del egreso total del IMSS en el año 2000 se utilizó para cubrir los gastos médicos de esta población (cuadro 18–2).

Los estadios tempranos de ERC se asocian con una alta morbilidad, como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica, cuya presencia se estima que es de 87, 35, 40 y 14%, respectivamente. La enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial son las principales cau-

**Cuadro 18–2. Prevalencia de enfermedad renal crónica por estadio estimada por la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)**

Estadio	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Prevalencia (%)
1	> 90	1.8
2	60 a 89	3.2
3	30 a 59	7.7
4	15 a 29	0.35
5	< 15 (o diálisis)	2.4

GFR: tasa de filtración glomerular.

sas de hospitalización. La frecuencia y los días de hospitalización son mayores en los pacientes con ERC que en la población general, siendo más frecuente en los pacientes en tratamiento dialítico. La probabilidad estimada de supervivencia de pacientes en diálisis es de 81% el primer año, de 65% a los dos años y de 34% a los cinco años. Hasta 50% de los pacientes en diálisis tienen tres o más comorbilidades.

## ETIOLOGÍA

La nefropatía diabética, específicamente la secundaria a diabetes mellitus tipo 2, es la principal causa de enfermedad renal crónica (cuadro 18–3).

## DIAGNÓSTICO

Los grupos de pacientes con riesgo de desarrollar ERC y que deben ser sometidos a un estudio diagnóstico temprano son los pacientes con diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunitarias, infecciones sistémicas, exposición a drogas o procedimientos asociados con una disminución aguda de la función renal, recuperación de la falla renal aguda, mayores de 60 años de edad y antecedentes familiares de enfermedad renal y reducción de masa renal (donadores de riñón, receptores de trasplante).

Los parámetros de laboratorio que han demostrado ser útiles para diagnosticar y predecir la aparición de daño renal son las determinaciones del FG y la albuminuria al menos una vez al año. La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación del FG mediante ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal.

**Cuadro 18–3. Clasificación de la enfermedad renal crónica por patología, etiología y prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal**

Patología	Etiología	Prevalencia entre los pacientes con ERC
<b>Glomeruloesclerosis diabética</b>	Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2	33%
<b>Enfermedad glomerular (primaria o secundaria)</b>		19%
Glomerulonefritis proliferativa:	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, endocarditis bacteriana, hepatitis B o C crónica, infección por VIH	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulonefritis mesangial proliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis membranoproliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis focal proliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis difusa proliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis con semilunas</li> </ul>		
Enfermedad glomerular no inflamatoria:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de cambios mínimos</li> <li>• Esclerosis focal glomerular</li> </ul>	Enfermedad de Hodgkin	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatía membranosa</li> </ul>	Infección por VIH, toxicidad por heroína	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad glomerular fibrilar</li> </ul>	Toxicidad por drogas, tumores sólidos	
	Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras	
Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)		
<b>Enfermedades vasculares</b>		
Enfermedad de grandes vasos	Estenosis de la arteria renal	21%
Enfermedad de medianos vasos	Hipertensión	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrosclerosis</li> </ul>		
Enfermedad de pequeños vasos	Síndrome hemolítico urémico, toxicidad por ciclosporina	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microangiopatía</li> </ul>		
<b>Enfermedad tubulointersticial</b>		4%
Nefritis tubulointersticial:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pielonefritis</li> <li>• Nefropatía por analgésicos</li> <li>• Nefritis intersticial alérgica</li> <li>• Nefritis intersticial granulomatosa</li> <li>• Nefritis intersticial autoinmunitaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección, cálculos</li> <li>AINE</li> <li>Antibióticos</li> <li>Sarcoidosis</li> <li>Uveítis</li> </ul>	

### Cálculo de la tasa de filtración glomerular

La determinación de creatinina sérica para calcular la GFR es útil para evaluar el nivel de función renal. Se debe calcular mediante fórmulas; las más utilizadas

**Cuadro 18–3. Clasificación de la enfermedad renal crónica por patología, etiología y prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (continuación)**

Patología	Etiología	Prevalencia entre los pacientes con ERC
Enfermedad tubulointersticial no inflamatoria		
• Nefropatía por reflujo	Reflujo vesicoureteral	
• Nefropatía obstructiva	Cáncer, prostatismo, cálculos	
• Riñón de mieloma	Mieloma múltiple	
<b>Enfermedades quísticas</b>		6%
Enfermedad renal poliquística	Autosómica dominante o recesiva	
Esclerosis tuberosa		
Síndrome de von Hippel–Lindau		
Enfermedad quística medular		
<b>Enfermedad en el paciente trasplantado</b>		
Rechazo crónico	Ciclosporina o tacrolimus	
Toxicidad medicamentosa	Enfermedad glomerular	
Enfermedad recurrente		

ERC: enfermedad renal crónica terminal; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

son la de Cockcroft–Gault y la de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), pues calculan la depuración de creatinina, con base en la cual se determina la GFR de manera indirecta.

Para la estimación del FG se recomienda la fórmula del estudio MDRD. Como alternativa se puede utilizar la fórmula de Cockcroft–Gault.

MDRD:

$$\text{FG estimado} = 186 \times (\text{creatinina [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.210 \text{ si es de raza negra})$$

Cockcroft–Gault:

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / [\text{Crs (mg/dL)} \times 72] \times 0.85 \text{ en mujeres}$$

Las ecuaciones no son confiables cuando el peso corporal es extremo —índice de masa corporal (IMC) inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>— o cuando hay alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis), insuficiencia renal aguda, embarazo, hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.

En estos casos se recomienda la utilización de otros métodos para estimar el FG, como el aclaramiento de creatinina convencional (orina de 24 h) o métodos isotópicos.

## Determinación de proteinuria

### Albuminuria

La presencia de microalbuminuria es el dato clínico más temprano de la nefropatía diabética; asimismo, es un marcador temprano de la ERC no diabética y es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La albuminuria se define como excreción persistente de albúmina en la orina mayor de 300 mg/día.

El índice normal de excreción de albúmina es de menos de 20 mg/día (15  $\mu\text{g}/\text{min}$ ). Los valores persistentes entre 30 y 300 mg/día (20 a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) constituyen la microalbuminuria. La excreción urinaria de proteínas se debe valorar de preferencia como el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina (normal  $< 30 \text{ mg/g}$ ), en especial en la primera orina de la mañana. Utilizando el cociente albúmina/creatinina urinaria para estimar la concentración de albúmina en orina, un valor por arriba de 30 mg/día (o 0.03 mg/mg) sugiere que la excreción de albúmina es mayor de 30 mg/día, lo cual indica que el paciente presenta microalbuminuria (figura 18–1).

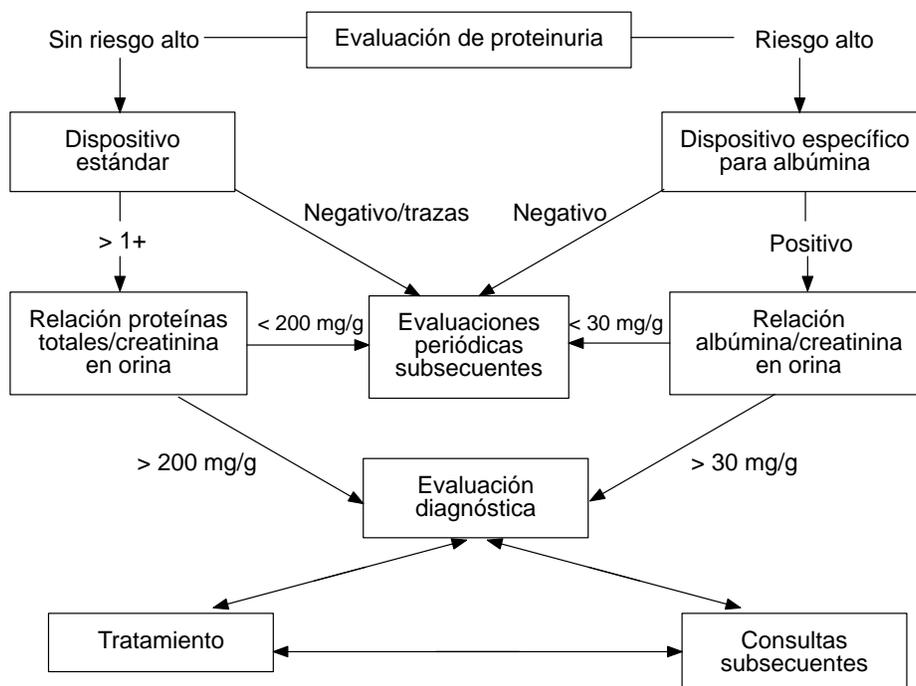


Figura 18–1. Evaluación de la albuminuria.

La proteinuria también representa un factor pronóstico importante. Se sabe bien que la proteinuria en rangos nefróticos se asocia a una amplia gama de complicaciones, incluyendo hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, estado de hipercoagulabilidad, progresión más rápida de la enfermedad renal y enfermedad cardiovascular prematura. La reducción de la proteinuria se correlaciona con una disminución de la velocidad de la pérdida de la función renal. La determinación de la proteinuria se utiliza como evaluación de la respuesta a la terapia, especialmente con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El diagnóstico se basa en los siguientes criterios diagnósticos:

1. Daño renal durante tres meses o más, el cual es definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR), manifestado por alguno de los siguientes factores:
  - Anormalidades patológicas.
  - Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías en la composición de la sangre o la orina, o anomalías en las pruebas de imagen.
2. GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante tres meses o más, con o sin daño renal.

En caso de que se cumpla cualquiera de los dos criterios mencionados se debe hacer la clasificación de acuerdo con la TFR. El siguiente paso es identificar la causa de la ERC, así como realizar un interrogatorio detallado y exploración física. El diagnóstico definitivo del tipo de enfermedad renal crónica se basa en resultados de la biopsia renal o de estudios de imagen. La biopsia y los procedimientos invasivos se asocian con un riesgo, generalmente pequeño, de serias complicaciones, por lo que estos procedimientos se evitan en lo posible, a menos que no se tenga un diagnóstico definitivo; el tratamiento depende del resultado de la biopsia y del pronóstico. En la mayoría de los pacientes la presentación clínica bien definida y los factores causales proporcionan una base suficiente para asignar un diagnóstico definitivo de la enfermedad renal.

La ecografía constituye un método sencillo, rápido e inocuo para el estudio de las enfermedades renales, por lo que es ampliamente utilizada en nefrología, permitiendo visualizar el tamaño, la posición, la ecogenicidad, las posibles asimetrías y malformaciones, los signos de uropatía obstructiva y la diferenciación corticomedular. Las principales indicaciones para realizar un ultrasonido renal incluyen hipertensión de difícil control, sospecha de hipertensión secundaria, cólicos nefríticos, hematuria sin infección urinaria, sospecha de uropatía obstructiva, infecciones urinarias de repetición, dolor lumbar de etiología no aclarada y persistente, y alteración del sedimento urinario o proteinuria persistentes, siempre que exista sospecha de insuficiencia renal de origen parenquimatoso u obstructivo. Otras pruebas de imagen son la urografía intravenosa, que ayuda a evaluar la forma de los riñones y la vía urinaria. La tomografía computarizada se

utiliza más para el estudio de masas y quistes complicados, y la angiorresonancia magnética es muy útil para el estudio de la patología vascular renal, como estenosis de la arteria renal, dado que carece de riesgo de nefrotoxicidad por contraste.

La biopsia renal en la IRC sólo estaría justificada si su resultado pudiera influir en el tratamiento de la enfermedad o ante la sospecha de alguna enfermedad sistémica, como el lupus eritematoso sistémico, el mieloma múltiple o una enfermedad glomerular progresiva.

Hoy en día se realiza la mayoría de las ocasiones de manera percutánea y bajo control ecográfico, con una escasa tasa de complicaciones.

En las fases iniciales de la ERC los pacientes suelen estar asintomáticos. Cuando el TFG disminuye por debajo de 30 mL/min pueden aparecer ciertos síntomas, como astenia y malestar general en relación con anemia secundaria al déficit de eritropoyetina, así como alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis e hiperpotasemia) y del metabolismo calcio-fósforo. Por debajo de 15 mL/min suelen aparecer síntomas digestivos (náuseas y anorexia), cardiovasculares (disnea, edemas y cardiopatía isquémica) y neurológicos (insomnio y déficit de concentración). Con niveles más bajos es necesaria la diálisis para evitar complicaciones potencialmente mortales (figura 18-2).

## TRATAMIENTO

En el tratamiento global del paciente con ERC se debe poner especial atención en el control de factores de riesgo vascular asociados.

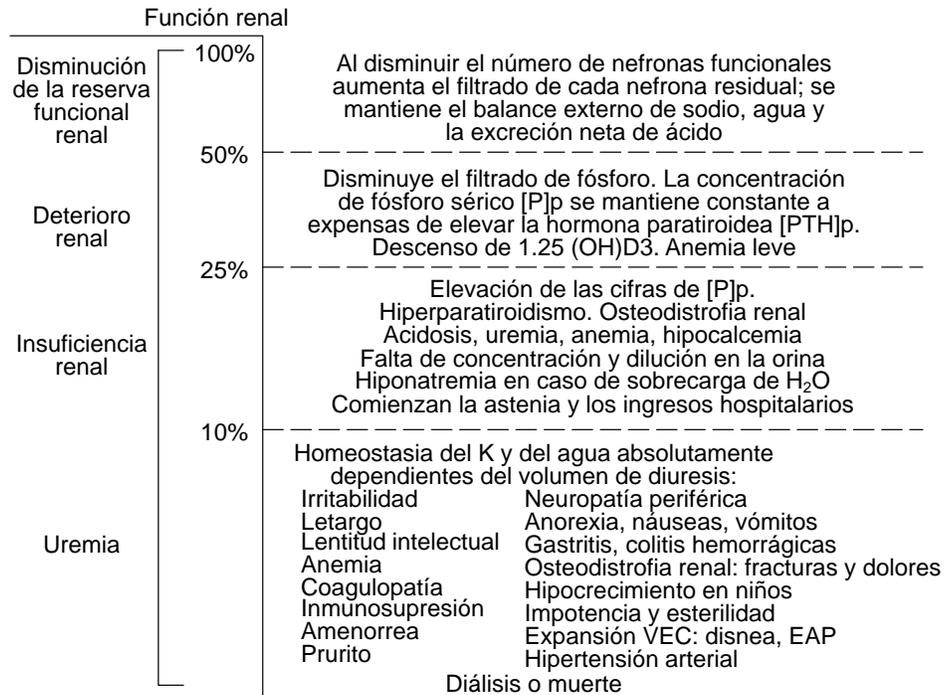
Los objetivos terapéuticos incluyen:

- Control de la PA < 130/80 mmHg (125/75 mmHg si el cociente albuminuria/creatininuria es > 300 mg/g).
- Reducción de la proteinuria (con el objetivo de conseguir un cociente albuminuria < 300 mg/g) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI).
- Control de la dislipidemia: lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg/dL y lipoproteínas de alta densidad (HDL) > 40 mg/dL.
- Control de la diabetes: HbA<sub>1c</sub> < 7%.

Las medidas terapéuticas que se deben adoptar en los pacientes con ERC deben adaptarse al grado de ERC. Las metas del tratamiento dependen del estadio en el que se clasifique cada paciente (cuadro 18-4).

Para el tratamiento integral de la ERC se deben incluir los siguientes pasos:

1. Tratamiento específico basado en el diagnóstico.



**Figura 18–2.** Evolución natural de la enfermedad renal crónica. VEC: volumen extracelular; EAP: edema de pulmón agudo.

2. Evaluación y manejo de comorbilidades (cuadro 18–5).
3. Disminuir la progresión de la ERC (cuadro 18–6).

Una meta importante en el tratamiento para evitar la progresión y el mayor daño renal debe incluir el ajuste de las dosis de los fármacos al FG, especialmente en los pacientes ancianos, así como evitar en la medida de lo posible el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), usar con precaución la metformina y los antidiabéticos orales o no usarlos cuando la TFG sea < 30 mL/min, debido al alto riesgo de hipoglucemia, y evitar la asociación no controlada de fármacos que retienen potasio, como los antihipertensivos del tipo de los IECA, los ARA II, los diuréticos ahorradores de potasio, los AINE, los betabloqueadores, etc.

1. Prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
2. Prevención y tratamiento de las complicaciones secundarias a la disminución de la función renal.
  - a. Las principales complicaciones secundarias a la insuficiencia renal son las siguientes (cuadro 18–7):

**Cuadro 18–4. Metas de tratamiento según el estadio de la enfermedad renal crónica**

Estadio	Descripción	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Acción
1	Daño renal con GFR normal o incrementado	> 90	Diagnóstico y tratamiento  Tratar las condiciones comórbidas Disminuir la progresión Disminuir los factores de riesgo cardiovascular
2	Daño renal con una leve disminución de GFR	60 a 89	Estimar la progresión
3	Disminución moderada de GFR	30 a 59	Evaluar y tratar las complicaciones
4	Disminución severa de GFR	15 a 29	Preparación para terapia de reemplazo renal
5	Falla renal	< 15 o diálisis	Reemplazo renal (si presenta uremia)

GFR: tasa de filtración glomerular.

- Anemia.
- Malnutrición.
- Alteraciones del metabolismo óseo.
- Neuropatía.

**Cuadro 18–5. Tratamiento de los padecimientos asociados con enfermedad renal crónica**

Tipo de condición comórbida	Ejemplos	Metas de tratamiento
Enfermedades causantes de ERC	Diabetes	Mejorar la ERC
	Hipertensión arterial	Mejorar la funcionalidad
	Obstrucción del tracto urinario	Integrar el tratamiento con el de ERC
Enfermedades no relacionadas con ERC	EPOC	Mejorar la funcionalidad
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Integrar el tratamiento con el de la ERC
	Enfermedad degenerativa articular	
	Enfermedad de Alzheimer	
Enfermedad cardiovascular	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Evaluación y manejo de factores de riesgo cardiovascular y relacionados con ERC
		Mejorar en lo posible la ERC Mejorar la funcionalidad Integración de manejo para ERC y ECV

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular.

**Cuadro 18–6. Tratamiento para disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica**

	Nefropatía diabética	Nefropatía no diabética	Enfermedad renal en postrasplante
Control glucémico estricto	Sí	NA	No probado
IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina	Sí	Sí	No probado
Estricto control de la presión arterial	Sí < 125/75 mmHg	Sí < 130/85 mmHg en pacientes sin proteinuria < 125/75 mmHg en pacientes con proteinuria	No probado
Restricción de proteínas en la dieta	Inconcluso	Inconcluso	No probado

IECA: enzima convertidora de angiotensina.

- Calidad de vida y funcionalidad.
3. Preparación para el inicio de la terapia de reemplazo renal.
    - a. Los pacientes con GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> deben ser atendidos por un nefrólogo.
      - La derivación a nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de la ERC, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria y la presencia o aparición de signos de alarma, como hematuria no urológica asociada a proteinuria o el incremento de la creatinina sérica > 1 mg/dL en menos de un mes.
      - Los pacientes con enfermedad en estadios 4 y 5 deben ser remitidos a nefrología en todos los casos.
  4. Reemplazo de la función renal por diálisis y trasplante si hay presencia de signos y síntomas de uremia.
    - a. La presencia de signos y síntomas secundarios a la disminución severa de TFG se denomina uremia o síndrome urémico.
    - b. En caso de síndrome urémico se requiere terapia de reemplazo renal (trasplante, diálisis).
    - c. Las indicaciones para terapia de reemplazo renal son síndrome urémico o TFG < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## Metas terapéuticas específicas

1. Anemia (cuadro 18–8).

**Cuadro 18–7. Principales complicaciones secundarias de la enfermedad renal crónica**

Problema clínico	Parámetro a valorar	Posibles parámetros adicionales a valorar
Anemia	Hemoglobina	Si hay anemia: Índices celulares de eritrocitos Conteo de reticulocitos Estudio de hierro (hierro sérico, capacidad de fijación total, porcentaje de saturación de transferrina) Prueba para sangre oculta en heces Evaluación de condiciones comórbidas
Malnutrición	Peso	Si hay malnutrición: Recolección de orina de 24 h para excreción de nitrógeno ureico Cálculo de consumo energético total y consumo de proteínas
	Albúmina sérica	
Enfermedad ósea	Historia dietética	Evaluación de condiciones comórbidas
	Valoración global subjetiva	Si son anormales:
	PTH sérica	Considerar los niveles de vitamina D
	Calcio sérico	Considerar una radiografía ósea
Neuropatía	Fósforo sérico	Considerar una densitometría ósea
	Parestesias	Si hay síntomas:
	Anormalidades del estado mental	Examen neurológico, incluido el examen mental
	Disturbios del sueño	Electrolitos séricos Evaluación de comorbilidades Considerar la velocidad de la conducción nerviosa Considerar un EEG y estudios de sueño
Reducción de funcionalidad	Instrumentos estandarizados, como:	Si es anormal:
	Darmouth COOP charts	Evaluación de comorbilidades
	DUKE/DUSOI	Psicoterapia
	SF-36	Rehabilitación física
	KDQOL	Soporte social Rehabilitación vocacional

PTH: hormona paratiroidea; EEG: electroencefalograma.

## DESNUTRICIÓN

En la insuficiencia renal crónica (IRC) hay trastornos de absorción, eliminación y metabolismo de un gran número de nutrientes.

- Retención de productos nitrogenados.

**Cuadro 18–8. Metas de tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica**

Definición de anemia por Hb	KDOQI 2006 <i>Guideline Anemia</i> < 13.5 g/dL en hombres < 12 g/dL en mujeres
Meta de niveles de Hb	> 11 g/dL. Se requiere precaución cuando de manera intencional se mantiene la Hb > 13 g/dL
Meta de niveles de hierro	TSAT (%) límite bajo > 20 Ferritina ng/mL límite bajo de 200 en nefropatía diabética y de 100 en nefropatía no diabética
Adyuvantes	
L–carnitina	No se recomienda
Ácido ascórbico	No se recomienda
Andrógenos	No se recomienda

Hb: hemoglobina; TSAT: índice de saturación de transferrina.

- Metabolismo alterado de los hidratos de carbono secundario a resistencia a la insulina.
- Disminución de la capacidad para eliminar agua, potasio, fósforo, calcio, magnesio, oligoelementos y ácidos orgánicos e inorgánicos.
- Retención de fósforo.
- Disminución de la absorción intestinal de calcio y probablemente de hierro, riboflavina, folato, vitamina D<sub>3</sub> y aminoácidos.
- Riesgo elevado de desarrollar algunas carencias vitamínicas, especialmente de ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina C, calcitriol —el metabolito más potente de la vitamina D— y probablemente zinc y carnitina.
- Tendencia a acumular toxinas potenciales, como aluminio.
- Alteraciones del metabolismo lipídico. Concentraciones elevadas de triglicéridos en suero, generalmente con colesterol sérico normal, valores séricos altos de LDL y VLDL, y disminución del colesterol HDL (está alterado el aclaramiento, pero no su producción).

**ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO**

Se deberán determinar las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH), calcio y fósforo para evaluar el tratamiento a seguir. Los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH deben ser medidos en todos los pacientes con ERC y GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. El rango óptimo de PTH en plasma es acorde con el estadio clínico de la enfermedad renal crónica (cuadro 18–9).

La prueba diagnóstica más eficaz para determinar el tipo de enfermedad ósea asociada con ERC terminal es la biopsia de hueso tomada de la cresta iliaca. Las

**Cuadro 18–9. Niveles óptimos de paratohormona de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica**

Estadio	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Meta de PTH (pg/mL)
3	30 a 59	35 a 70
4	15 a 29	70 a 110
5	< 15 o diálisis	150 a 300

PTH: hormona paratiroidea; GFR: tasa de filtración glomerular.

radiografías óseas no están indicadas para evaluar la enfermedad ósea de los pacientes con ERC terminal.

En los pacientes con ERC terminal estadios 3 y 4 el nivel sérico de fósforo puede ser mantenido por arriba de 2.7 mg/dL y no ser mayor de 4.6 mg/dL. Mientras que en los pacientes con ERC terminal en estadio 5 y los tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal el nivel sérico de fósforo puede ser mantenido entre 3.5 y 5.5 mg/dL.

En los pacientes con ERC estadios 3 y 4 el nivel sérico de calcio corregido puede ser mantenido dentro de los rangos normales, mientras que en los pacientes con ERC estadio 5 el producto de calcio–fósforo sérico puede ser mantenido a < 55 mg/dL.

Los pacientes que tienen niveles séricos de calcio corregidos por debajo de 8.4 mg/dL pueden recibir terapia para incrementar los niveles séricos de calcio sólo si tienen síntomas clínicos de hipocalcemia, como parestesias, signos de Chvostek y Trousseau, broncoespasmo, laringoespasmo, tetania y convulsiones, o bien si el nivel de paratohormona plasmática se encuentra por arriba del rango normal de acuerdo con el estadio de ERC.

La terapia puede incluir sales de calcio, como carbonato de calcio y vitamina D por vía oral. En pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 se debe cuantificar en suero la 25–hidroxivitamina D si la paratohormona plasmática se encuentra por arriba del rango normal para ese estadio; si ésta se encuentra normal, se debe repetir el estudio cada año. Si el nivel sérico de la 25–hidroxivitamina D es menor de 30 ng/mL, se debe iniciar un tratamiento suplementario con vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). Si los niveles séricos de calcio corregido en suero son mayores de 10.2 mg/dL, se debe discontinuar la terapia con ergocalciferol y cualquier terapia con vitamina D (cuadros 18–10 y 18–11).

## CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD

La importancia de incluir indicadores de calidad de vida en el control clínico de los pacientes radica en la estrecha relación entre calidad de vida, morbilidad y

**Cuadro 18–10. Tratamiento suplementario con vitamina D en la enfermedad renal crónica**

25(OH)D sérica (ng/mL)	Definición	Dosis de ergocalciferol (vitamina D <sub>2</sub> )	Duración (meses)	Comentario
< 5	Severa deficiencia de vitamina D	50 000 UI/semana VO por 12 semanas; después cada mes	6	Medir niveles de 25(OH)D después de 6 meses
5 a 15	Leve deficiencia de vitamina D	50 000 UI/semana por 4 semanas; después 50 000 UI/mes	6	Medir niveles de 25(OH)D después de 6 meses
16 a 30	Deficiencia de vitamina D	50 000 UI/mes	6	

25(OH)D: 25-hidroxitamina D.

mortalidad. El inventario para la calificación y evaluación de calidad de vida en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal —KDQOL SFTM— es un cuestionario que reúne la doble condición de instrumento genérico y específico, lo que permite combinar en un solo cuestionario las ventajas de ser comparable (propia de los instrumentos genéricos) y de ser específico y sensible al cambio (característica de los instrumentos específicos), con validación de la versión 1.3, en español.

El reporte del *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) mostró en 1999 que 21.2% de los 8 601 pacientes de hemodiálisis presentaban depresión. La prevalencia de los trastornos afectivos difiere, según los diversos autores, entre 25 y 50%, aunque algunos llegan hasta 70%.

El índice más utilizado en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis es el índice de depresión de Beck (IDB), pues tiene una sensibilidad de 92%, una especificidad de 80% y un excelente valor predictivo negativo, además de que permite distinguir los síntomas depresivos de un padecimiento psiquiátrico. En general se acepta que una puntuación menor de 11 sugiere ausencia de depresión.

**Cuadro 18–11. Metas terapéuticas de acuerdo con los niveles de paratohormona en la enfermedad renal crónica**

PTH plasmática (pg/mL)	Ca sérico (mg/dL)	P sérico (mg/dL)	Dosis oral de calcitriol	Dosis oral de alfalciferol	Dosis oral de doxocalciferol
> 70 en estadio 3	< 9.5	< 4.6	0.25 µg/día	0.25 µg/día	2.5 µg 3 veces por semana
> 110 en estadio 4					

PTH: hormona paratiroidea; Ca: calcio; P: fósforo.

**REFERENCIAS**

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1.
2. **Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al.**: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089.
3. **Doolan PD, Alpen EL, Theil GB**: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962;32:65.
4. **Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al.**: Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992.
5. **Levey A, Bosch J, Lewis J et al.**: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461.
6. **Kausz AT, Obrador GT, Arora P et al.**: Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2351.
7. **Coresh J, Byrd Holt D, Astor BC et al.**: Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U. S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180.
8. **Coresh J, Astor BC, Greene T et al.**: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1.
9. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States 1999 to 2004. *MMWR* 2007;56:161.
10. **Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al.**: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038.
11. **Ferris M, Hogan SL, Chin H et al.**: Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1207.
12. **Fox CS, Larson MG, Leip EP et al.**: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844.
13. **Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M**: A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677.
14. **Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R et al.**: Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2002;62:229.
15. **Go AS, Chertow GM, Fan D et al.**: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296.
16. **Levey AS, Atkins R, Coresh J et al.**: Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247.
17. **Imai E, Yamagata K, Iseki K et al.**: Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1360.
18. **De Jong PE, Curhan GC**: Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2120.
19. **Gansevoort RT, Bakker SJ, de Jong PE**: Early detection of progressive chronic kidney disease: is it feasible? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1218.
20. **Ishani A et al.**: Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1444.
21. United States Renal Data System, 2008 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2009;1(Suppl 1):S1.

22. U. S. Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report: *Atlas of end-stage renal disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, 2000.
23. **McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E:** Functional status and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end-stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 1991;44:83.
24. **DeOreo PB:** Hemodialysis-patient assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997;30:204.
25. **McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW:** Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997;29:368.
26. **Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J et al.:** Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1713.
27. **Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT:** Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002;22:441.



---

---

## Índice alfabético

---

### Números

5-fluorouracilo, 247

### A

abciximab, 290, 294, 323

aborto, 202

    espontáneo, 152

absceso, 149

acantosis *nigricans*, 255

acetaminofén, 356

acetato

    de medroxiprogesterona, 125

    de tilarginina, 307

acetazolamida, 125

aciclovir, 221, 222, 365

acidemia, 49

ácido

    acetilsalicílico, 247, 262, 300,  
    317

    etacrínico, 15

    iopanoico, 182, 183, 185

    ursodesoxicólico, 235

acidosis, 72, 280, 410

    hiperclorémica, 50, 56

    intracelular, 363

    láctica, 12, 50, 51, 74, 76, 219

    metabólica, 43, 44, 47, 48, 50,  
    221, 222, 367, 385

    respiratoria

        crónica, 120

        durante el sueño, 124

        grave, 400

    tubular renal, 234

    urémica, 50

actividad metastásica, 222

adenoma, 193

    hipofisario, 177, 200

    solitario, 206

    tóxico, 176

adrenalina, 12, 185

agranulocitosis, 205

albuminuria, 358

albuterol, 166, 397

- alcalosis, 239  
  metabólica, 15, 247  
  respiratoria, 221, 400
- alcoholismo, 28, 31, 230, 232, 249
- aldosteronismo primario, 65
- alergia, 163
- alfacalciferol, 417
- alfametildopa, 232
- alteplasa, 294, 297, 299
- alteración de la coagulación, 367
- Amanita phalloides*, 213
- amenorrea, 177, 411
- amiloidosis, 406
- aminofilina, 166, 170
- amiodarona, 179, 193, 232, 314, 315
- amitriptilina, 217
- amlodipino, 71
- amonemia, 224
- amoxicilina, 32
- amoxicilina–clavulanato, 217
- ampicilina–clavulanato, 213
- amrinona, 18
- anafilaxia, 18
- anafilaxis, 355
- anasarca, 2, 54, 386
- anemia, 8, 12, 138, 196, 236, 239, 245, 270, 278, 304, 367, 410, 411, 412, 414, 415  
  aplásica, 182  
  hemolítica microangiopática, 63, 65  
  macrocítica, 245  
  microangiopática, 69  
  perniciosa, 200  
  urémica hemolítica, 355
- aneurisma, 310  
  aórtico, 146, 357  
    abdominal, 147  
  disecante de la aorta, 64  
  ventricular, 281
- anfetamina, 62, 78
- anfotericina, 356  
  B, 365
- angina, 72, 89, 141  
  de decúbito, 316  
  de reciente comienzo, 316  
  de reposo, 316  
  estable, 316, 319  
  inestable, 5, 63, 69, 140, 269, 315, 316, 319, 320, 325  
  posinfarto, 308  
  progresiva, 316  
  prolongada, 315  
  recurrente, 325  
  refractaria, 326
- angiodisplasia, 27, 39  
  infeciosa, 37  
  neoplásica, 37
- anorexia, 7, 233, 366, 410, 411
- ansiedad, 78, 282, 304, 311
- apnea, 112, 207  
  central, 113  
  del sueño, 112, 127, 194  
  obstructiva, 129  
    de repetición, 118  
    del sueño, 87, 113, 116, 125, 126, 254  
  transitoria, 130
- apnea–hipopnea, 122
- arritmia, 7, 12, 30, 116, 169, 170, 207, 278, 313, 325, 384  
  cardiaca, 5, 8, 117, 166  
  grave, 140  
  ventricular, 179, 313, 367  
    maligna, 292  
    sintomática, 143
- arteritis, 269
- artralgia, 205, 368
- artritis reumatoide, 387
- ascitis, 3, 194, 232, 233, 234, 237, 244, 248, 249, 250, 407

libre, 237  
 neutrocítica, 238  
 refractaria, 237  
 tabicada, 237  
 asistolia, 316  
 asma, 99, 140, 159, 160, 161, 162,  
 163, 247, 320, 394, 395  
   aguda grave, 169  
   bronquial, 146  
   crónica, 161  
   que amenaza la vida, 169  
 aspiración gástrica, 332  
 Aspirina®, 159, 162, 295, 297, 308,  
 311, 317, 318, 324  
   más clopidogrel, 297  
 astenia, 410, 411  
 asterixis, 220, 233, 234  
 ataque  
   anginoso, 316  
   de asma agudo, 140  
   isquémico, 296  
 ataxia, 220, 240, 247  
 atelectasia, 90, 130, 145, 146,  
 399  
 atenolol, 144, 181, 205, 208, 320  
 ateroembolia, 368  
 aterosclerosis, 8, 67, 259, 260, 269,  
 272, 273, 288  
 atopia, 160, 162  
 atorvastatina, 217  
 atracurio, 129  
 atresia biliar, 232  
 atrofia  
   respiratoria, 400  
   testicular, 234  
   tubular, 68  
 atropina, 185, 207, 301, 314  
 aumento de peso, 193  
 azatioprina, 217, 235  
 azoemia prerrenal, 369  
 azotemia prerrenal, 355

**B**

*Bacillus cereus*, 213  
 bacterioascitis, 238  
 bicarbonato, 54, 56  
   de sodio, 55  
 bisoprolol, 144  
 bivalirudina, 294, 299, 321, 322,  
 323, 325  
 bocio, 191, 202, 203  
   con tirotoxicosis, 184  
   endémico, 180  
   multinodular, 176, 179  
   no tóxico, 203  
   tóxico, 200, 203, 205, 206  
   retroesternal, 184  
   tóxico difuso, 179  
 bradiarritmia, 314  
 bradicardia, 56, 72, 74, 193, 247  
   sinusal, 274, 316  
 bradilalia, 220, 240  
 bromfenaco, 217  
 bromuro de ipratropio, 166, 170  
 broncoaspiración, 334  
 broncoconstricción, 71, 160, 166  
 broncoespasmo, 74, 166, 247, 320,  
 398, 399, 416  
 bronquiectasia, 398  
 bronquitis crónica, 393, 395  
 brucelosis, 232  
 budesonida, 167  
 bumetamida, 11, 15

**C**

calambre, 194  
 calcitriol, 417  
 cálculo, 357  
   vesical, 357  
 cáncer, 91, 92, 95, 151, 152, 193,  
 254, 407, 412

- de cérvix, 357
- de colon, 39
- de cuello uterino, 230
- de mama, 230
- de próstata, 357
- de tiroides, 184
  - diferenciado metastásico, 177
- pélvico, 357
- prostático, 357
- retroperitoneal, 357
- tiroideo, 200
- cangrelor, 297, 319
- captopril, 70, 71, 242
- carbamazepina, 179, 217
- carbimazol, 204
- carbonato de calcio, 416
- carboplatino, 365
- carcinoma, 357
  - hepatocelular, 216, 234, 237
- cardiomegalia, 2, 9
- cardiopatía, 138
  - isquémica, 140, 178, 230, 410
    - aguda, 288
    - crónica, 270, 288, 296
- carditis urémica, 367
- cefalea, 16, 56, 62, 63, 69, 71, 72, 74, 75, 120, 166, 194, 247
  - matutina, 124
- cefalosporina, 356
- cefalotina, 247
- cefotaxima, 244
- ceftriaxona, 35
- cerivastatina, 217
- cetoacidosis, 47, 48, 52, 54
  - alcohólica, 50, 51
  - diabética, 8, 43, 56, 140, 173
  - euglucémica, 48
- cetonemia, 44, 52
- cetosis por inanición, 50, 51
- Chlamydia pneumoniae*, 271
- choque, 95, 303
- anafiláctico, 99
- cardiogénico, 2, 3, 4, 5, 204, 213, 222, 279, 292, 296, 303, 304, 307, 308, 311, 314, 326
- grave, 101
- hemorrágico, 184
- hipovolémico, 4, 28, 31, 356
- profundo, 333
- séptico, 332, 338, 355, 386
- cianoacrilato, 36
- cianosis, 3, 89, 90, 169, 394
- ciclesonida, 167
- ciclofosfamida, 213
- ciclosporina, 62, 67, 247, 355, 365, 407
- ciprofloxacina, 213, 217
- cirrosis, 28, 229, 233, 237, 241, 242, 249
  - biliar, 232, 235, 236
  - Child C, 248
  - de Laennec, 229
  - hepática, 230, 231, 238
- cis-atracurio, 346
- cisplatino, 247, 355, 356, 365
- claritromicina, 32
- clevidipine, 71, 73, 75, 78
- clonazepam, 300
- clonidina, 62, 70, 71, 78
- clopidogrel, 296, 311, 318, 321, 323, 324
- coagulación
  - intravascular diseminada, 221, 332, 365
  - microvascular, 355
- coágulo, 97, 98, 281, 357
  - adherente, 29, 32
- coagulopatía, 211, 218, 224, 243, 245, 248, 411
- cocaína, 62, 65, 78, 269, 273
- colangiocarcinoma, 234, 249
- colangitis esclerosante, 235

- colapso  
  alveolar, 338  
  diastólico, 312  
  pulmonar, 334  
  vascular periférico, 18
- colecistitis, 243
- colestiramina, 182, 183
- colitis hemorrágica, 411
- coma, 49, 54, 70, 76, 122, 175, 177, 194, 204, 218, 220, 240  
  mixedematoso, 196, 198, 199
- congestión  
  alveolar, 346  
  capilar pulmonar, 335  
  hepática, 232  
  pulmonar, 2, 304  
  venosa pulmonar, 5
- constipación, 193, 194, 300
- contusión pulmonar, 332
- convulsión, 56, 76, 166, 175, 284, 416
- cor pulmonale*, 120, 124
- corea, 201
- coriocarcinoma, 177
- coronariopatía, 276
- crioglobulinemia, 85
- crisis  
  adrenal, 199  
  convulsiva, 69, 70, 219, 224  
  hiperglucémica, 43, 44, 52  
  hipertensiva, 12, 61, 63, 64, 65, 68, 70, 76, 79  
  hipertiroidea, 174, 182, 185  
  simpaticomimética, 78  
  tirotóxica, 204
- D**
- daño  
  a la microcirculación, 281
- a órgano blanco, 63, 68, 75
- alveolar difuso, 334
- cerebral, 75
- endotelial, 338
- hepático, 206
- isquémico, 68
- pulmonar agudo, 219
- renal, 75, 366
- vascular, 66
- debilidad muscular, 194
- deficiencia  
  absoluta de insulina, 43  
  de A1 antitripsina, 232  
  de antitrombina III, 87  
  de insulina, 44, 49  
  de proteína  
    C, 87  
    S, 87  
  de vitamina D, 417  
  relativa de insulina, 43
- déficit  
  de concentración, 410  
  de eritropoyetina, 410  
  de yodo, 193  
  focal, 70  
  neurológico, 69  
    focal, 68
- delirio, 204
- delirium*, 199, 300
- demencia, 296
- depresión, 167, 200, 220, 240, 247, 417  
  miocárdica, 182  
  respiratoria, 55, 129, 301  
  sensorial, 12
- dermatitis, 367
- dermopatía infiltrativa, 201
- derrame  
  pericárdico, 67, 194, 309  
  pleural, 9, 90, 194, 384
- descarga purulenta, 149

- desequilibrio hidroelectrolítico, 243, 366, 367, 368, 384  
desflurano/remifentanilo, 262  
deshidratación, 47, 51, 310  
dexametasona, 182, 185  
dexmedetomidina, 129, 262  
diabetes, 8, 140, 167, 204, 247, 256, 260, 264, 404, 412  
    gestacional, 255  
    insípida, 355  
    mellitus, 5, 6, 100, 138, 141, 150, 200, 230, 255, 284, 323, 404, 405, 406  
diaforesis, 3, 274  
diarrea, 175, 204, 247  
diazepam, 179  
diclofenaco, 217  
diltiazem, 320  
dimenhidrato, 247  
dipropionato de beclometasona, 166  
disartria, 220, 240  
discinesia, 282  
disfagia, 28  
disfunción  
    endotelial, 364  
    hepática, 332, 355  
    orgánica, 378  
    múltiple, 334  
    plaquetaria, 367  
    renal, 5, 386  
    perioperatoria, 355  
    valvular aguda, 95  
    ventricular izquierda, 303  
disgeúsia, 205, 367  
dislipidemia, 61, 233, 253, 257, 260, 410  
disminución de densidad mineral ósea, 206  
disnea, 5, 14, 16, 63, 68, 69, 89, 90, 124, 162, 169, 193, 202, 274, 311, 393, 394, 396, 399, 410  
    de esfuerzo, 88, 394  
    grave, 399  
    paroxística nocturna, 3, 6  
    severa, 68  
displasia fibromuscular, 62  
disproteinemia, 85  
disritmia ventricular, 19  
distensión abdominal, 124  
disulfiram, 217, 247  
diverticulosis, 37, 38  
dobutamina, 12, 17, 18, 19, 97, 199, 305, 312  
dolor, 78, 88, 149, 301, 319, 320  
    abdominal, 49, 51, 175  
    difuso, 47  
    en el epigastrio, 28  
    anginoso, 274, 315  
    de espalda, 69  
    de extremidad inferior, 92  
    lumbar, 372  
    pleurítico, 88  
    precordial, 69, 311  
    retroesternal, 69  
    torácico, 6, 68, 69, 90, 275  
    agudo, 269  
dopamina, 12, 17, 18, 74, 199, 305  
doxocalierol, 417  
droga, 65  
duodenitis, 27
- E**
- eclampsia, 62, 63, 69, 73, 214  
edema, 3, 68, 149, 222, 239, 244, 279, 281, 358, 410  
    agudo pulmonar, 2, 6, 8, 9, 11  
    cardiogénico, 16  
    alveolar, 7  
    celular, 281  
    cerebral, 55, 56, 66, 212, 218, 219, 223, 224, 225

- de bajo grado, 239
- de escroto, 384
- de piernas, 152
- del tejido de conducción, 314
- facial, 193
- generalizado, 407
- intersticial, 335, 338
- intraalveolar, 338
- pedal, 175
- periférico, 71
- pulmonar, 3, 4, 7, 64, 67, 69, 140, 175, 282, 301, 333
  - agudo, 73, 274, 312, 367
  - con insuficiencia respiratoria, 63
  - por reperfusión, 332
- efedrina, 185, 207
- embarazo, 65
- embolia
  - coronaria, 278
  - grasa, 332
  - pulmonar, 284
  - tromboembólica venosa, 85
- embolismo
  - cerebral, 310
  - pulmonar, 5, 83, 88, 102, 126, 222, 355
  - masivo, 13
  - previo, 91
- émbolo pequeño, 88, 89
- enalapril, 72, 73
- enalaprilato, 11
- encefalitis, 367
- encefalopatía, 68, 76, 211, 212, 219, 225, 248
  - hepática, 35, 218, 219, 220, 224, 233, 238, 239, 241, 244
  - crónica, 239
  - mínima, 239
- hipertensiva, 63, 69, 73
- portosistémica, 234
- endocarditis, 356
  - bacteriana, 406
  - infecciosa, 99, 296
- enfermedad
  - arterial coronaria, 317
  - ateroembólica, 357
  - aterosclerótica, 62, 355
  - aterotrombótica, 369
  - autoinmunitaria, 233
  - bivascular, 324, 326
  - cardiaca, 95, 162
  - cardiopulmonar, 89, 208
  - cardiovascular, 87, 111, 119, 173, 243, 253, 255, 264, 404
    - aterosclerótica, 412
    - avanzada, 249
    - prematura, 409
  - coronaria, 5, 260, 261
    - oculta, 138
  - crítica, 124
  - crónica, 159
    - colestásica, 243
  - de Alzheimer, 412
  - de Bright, 358
  - de cadena ligera, 406
  - de Cushing, 65
  - de dos vasos, 325
  - de Graves, 176, 177, 179, 180, 192, 200, 201, 203, 204, 205, 206
  - de Hodgkin, 406
  - de la colágena, 65
  - de transmisión sexual, 231
  - de tres vasos, 325
  - de un vaso, 325
  - de Wilson, 214, 222, 232, 234, 235, 236
  - degenerativa articular, 412
  - del miocardio, 355
  - diverticular, 39
  - embolígena, 310

- esteatohepática no alcohólica, 255
- glomerular, 368, 406, 407
  - fibrilar, 406
  - no inflamatoria, 406
  - progresiva, 410
- granulomatosa, 232
- hepática, 29, 34, 248, 355
  - avanzada, 99, 296
  - grave, 245
  - poliquística, 232
- inflamatoria
  - crónica de las vías respiratorias, 394
  - intestinal, 152
- isquémica cardiaca, 141
- metabólica genética, 233
- muscular, 284, 407
- obstructiva coronaria, 275
- ósea, 414, 416
- ostial, 292
- parenquimatosa, 368
  - renal, 62
- por reflujo gastroesofágico, 412
- prostática, 369
- pulmonar
  - intersticial crónica, 112
  - obstructiva crónica, 114, 146, 163, 393, 395, 396, 412
- quística medular, 407
- recurrente, 407
- renal, 61, 358, 367, 371, 373
  - avanzada, 249
  - crónica, 372, 403, 405, 409, 411, 412, 416
  - en postrasplante, 413
  - parenquimatosa, 65
  - poliquística, 407
  - terminal, 404
- renovascular, 65
- respiratoria, 95
- sistémica grave, 140
- tiroidea, 189, 191, 207
  - autoinmunitaria, 195, 203
- trivascular, 324, 326
- tromboembólica venosa, 83, 101
- trombótica
  - intracardiaca, 118
  - intravascular, 118
- tubulointersticial no inflamatoria, 407
- tumoral extrahepática, 249
- vascular, 368
  - cerebral, 70, 196, 240, 332
  - estructural, 75
  - periférica, 404
  - venooclusiva, 232
- enfisema, 394, 395
  - panacinar, 395
- enoxaparina, 151, 152, 298, 299, 310, 321, 322
- enoximona, 19
- entecavir, 222
- Enterobacter* spp., 149
- Enterococcus* spp., 149
- envenenamiento por amanita, 222
- epilepsia, 201
- epinefrina, 17, 18, 30, 355
- epistaxis, 63, 69, 124
- eptifibatida, 294, 323
- equinococosis, 232
- ergocalciferol, 416, 417
- ergotamina, 355
- eritema, 149
  - palmar, 201, 233, 234
- erupción eritematosa pruriginosa, 368
- escarlatina, 358
- Escherichia coli*, 149
- esclerosis
  - focal glomerular, 406
  - sistémica, 62

tuberosa, 407  
 esmolol, 71, 72, 73, 74, 77, 78, 183, 299, 315  
 esofagitis, 27  
 espasmo  
     abdominal, 38  
     de arteria coronaria, 278  
 espironolactona, 244, 247  
 esplenomegalia, 233, 234, 237  
 estado  
     de choque, 20, 307  
     de estrés, 138, 189  
         agudo, 261  
         extremo, 139  
     hipermetabólico, 200  
     hiperosmolar hiperglucémico, 43  
     inflamatorio, 258  
 estasis  
     sanguínea, 84  
     venosa, 84, 85, 151  
 esteatosis hepática, 230  
     no alcohólica, 232, 233  
 estenosis  
     aórtica, 143  
     mitral, 143  
         con fibrilación auricular, 7  
     uretral, 357  
 estertor crepitante diseminado, 334  
 estreptocinasa, 294, 296, 297, 308  
 estrés, 48, 118, 204, 273  
     agudo, 259, 264  
     crónico, 264  
     farmacológico, 286  
     hemodinámico, 270  
     mental, 273  
     metabólico, 261  
     miocárdico, 281, 282  
     oxidativo, 144, 239, 258, 260  
 etilismo, 216, 231  
 etodolaco, 217  
 eutiroidismo, 183

evento  
     cerebral isquémico, 144  
     cerebrovascular, 45  
     isquémico, 317  
     tromboembólico, 138, 151  
     vascular cerebral, 85, 86, 124, 141, 152, 289  
         hemorrágico, 99  
         isquémico, 99  
 exantema, 247  
 ezetimibe, 217, 262

**F**

falla  
     cardiaca, 180, 319, 320, 324, 333, 355, 356  
     hepática, 355  
         aguda, 213, 217, 218, 219, 224, 229  
         asociada al embarazo, 222  
         fulminante, 214  
     multiorgánica, 123, 216, 218  
     orgánica múltiple, 2, 30, 223  
     renal, 332, 357, 366, 388  
         aguda, 219, 358, 360  
         irreversible, 362  
     respiratoria, 124  
         aguda, 331  
     ventricular, 304  
 fatiga, 169  
     crónica, 194  
 felbamato, 217  
 fenciclidina, 62, 65  
 fenilciclidina, 78  
 fenilefrina, 19  
 fenitoína, 179, 213, 217, 220, 224, 247  
 fenoldopam, 71, 72, 73, 74, 77, 78, 79  
 fentanilo, 129, 130

fentolamina, 72, 73, 78  
feocromocitoma, 62, 65, 73  
fialuridina, 217  
fibrilación  
  auricular, 5, 7, 143, 175, 178,  
  179, 183, 200, 204, 310  
  perioperatoria, 184  
  ventricular, 15, 141, 313, 314  
fibrosis, 68, 229, 231, 242, 271, 279  
  diseminada  
    intersticial, 335  
    intraluminal, 335  
  intersticial, 335  
  quística, 232  
  retroperitoneal, 357  
fiebre, 88, 90, 181, 204, 282, 304,  
  309, 394  
flebitis, 72  
flumazenil, 244  
flunitrazepam, 128  
flurazepam, 130  
flutamida, 213  
fluticasona, 167  
fluvastatina, 217  
fondaparinux, 101, 299, 321, 322  
formeterol, 166  
fractura, 86, 92, 411  
  de cadera, 152  
  de extremidad, 86  
  de fémur, 177  
  de pelvis, 152  
  de pierna, 152  
  patológica, 202  
furoato de mometasona, 167  
furosemida, 11, 15, 179, 244, 247,  
  356

## G

galope ventricular, 312

ganciclovir, 222  
gastritis, 411  
  hemorrágica, 27  
gastroenteritis, 367  
ginecomastia, 177, 233, 234, 247  
glaucoma, 166  
gliotoxina, 242  
glomeruloesclerosis diabética, 406  
glomerulonefritis, 62, 358, 365, 368  
  aguda, 356, 368, 370  
  con semilunas, 406  
  difusa proliferativa, 406  
  focal proliferativa, 406  
  membranoproliferativa, 406  
  mesangial proliferativa, 406  
  posestreptocócica, 356  
  posinfecciosa, 356  
  proliferativa, 406  
glucemia, 263, 264  
glucotoxicidad, 260  
gota, 253  
grelina, 119, 120

## H

halitosis, 367  
haloperidol, 300  
halotano, 129, 213, 217  
*Helicobacter pylori*, 27, 32  
hematemesis, 31, 33  
hematoquecia, 31, 33, 39  
hemocromatosis, 235  
hemólisis intravascular, 356  
hemoptisis, 88, 90, 91, 92  
hemorragia, 33, 243, 294, 302, 355  
  activa, 32, 37, 245  
  alveolar, 90  
  cerebral, 69  
  de varices esofágicas, 245  
  del aparato digestivo, 196  
  del tracto digestivo, 367

- del tubo digestivo
  - alto, 28
    - no variceal, 28
  - bajo, 37, 38
- digestiva, 239
- gastrointestinal, 224
  - activa, 124
- intracerebral, 100
- intracraneal, 63, 64, 78, 124
- intraparenquimatosa, 69
- intraplaca, 293
- no variceal, 30
- pulmonar, 332
- puntiforme, 335
- recurrente, 37
- variceal, 34, 234
- heparina, 100, 152, 179, 222, 308, 310
  - de bajo peso molecular, 101, 298, 321, 323
  - fraccionada, 298
  - no fraccionada, 101, 297, 299, 310, 321, 322, 323
- hepatitis
  - A, 212
  - aguda
    - alcohólica, 248
    - de origen viral, 236
  - alcohólica, 236
  - autoinmunitaria, 213, 222, 235, 236
    - crónica, 232
  - B, 212, 221, 222, 232, 406
  - C, 225, 232
  - crónica, 236
    - grave, 248
  - D, 222
  - E, 212
  - fulminante, 248
  - infecciosa, 178, 214
  - isquémica, 222
  - neonatal, 232
  - por halotano, 225
  - por paracetamol, 216
  - viral, 215, 235
    - aguda, 216, 248
- hepatocarcinoma, 230, 237, 249
- hepatomegalia, 7, 233, 234, 394
  - congestiva, 8
- hepatopatía, 217
  - alcohólica, 235, 249
  - del embarazo, 225
  - grave, 407
  - metabólica, 231
  - por infección por hepatitis A, 225
  - por paracetamol, 225
- hepatotoxicidad, 205, 216
- hernia umbilical, 243
- hidralazina, 11, 72, 73, 74, 76
- hidrocortisona, 167, 170, 185, 198
- hígado graso, 257
  - del embarazo, 213
  - no alcohólico, 254
- hiperactividad bronquial, 161
- hiperaldosteronismo, 247
- hiperamilasemia, 49
- hiperamonemia, 219
- hiperazoemia, 241
- hiperazotemia, 385
- hipercalcemia, 202, 355
- hipercalemia, 367, 385
- hipercapnia, 78, 114, 116, 117, 119, 122, 123, 169, 191, 194, 202, 395, 399
  - al despertar, 116
  - crónica, 111, 115, 128
  - diurna, 112
  - grave, 394
- hipercatabolismo, 259
- hipercinesia, 279
- hipercoagulabilidad, 84, 85

- hipercolesterolemia, 196  
hiperestrogenismo, 177  
hiperfosfatemia, 367  
hipergammaglobulinemia, 85  
hiperglucemia, 43, 44, 46, 47, 48, 51, 54, 233, 259, 302  
  de estrés, 256, 263, 264  
  grave, 43, 47  
  por estrés, 50  
hiperhomocisteinemia, 85, 87  
hiperinsulinemia, 259  
hiperlipidemia, 45, 409  
hipermenorrea–menorragia, 195  
hipernatremia, 385  
hiperosmolaridad, 43  
hiperoxaluria, 365  
hiperparatiroidismo, 411  
hiperplasia  
  de células caliciformes, 160  
  de músculo liso, 160  
hiperpotasemia, 247, 302, 410  
hipersensibilidad  
  a la digoxina, 15  
  al frío, 193  
hipersomnia, 220, 240  
hipertensión, 5, 8, 116, 167, 208, 222, 253, 255, 256, 273, 278, 301, 319, 406  
  arterial, 140, 263, 404, 411, 412  
    sistémica, 9, 61, 138  
  crónica, 68  
  endocraneana, 219  
  grave, 99  
  intracraneal, 218  
  portal, 34, 219, 237, 241, 245  
  portopulmonar, 234  
  pulmonar, 19, 97, 111, 120, 282, 335, 355  
  sistémica, 222  
  venosa pulmonar, 3  
hipertermia, 177, 182, 208, 355  
  maligna, 208  
hipertiroidismo, 6, 8, 173, 174, 177, 185, 189, 270, 304  
  fisiológico del embarazo, 191  
  recurrente, 184  
hipertrofia  
  de músculo liso, 160  
  parotídea, 234  
  prostática, 357  
    benigna, 357  
hiperuricemia, 247  
hiperuricosuria, 365  
hipoalbuminemia, 8, 355, 367, 409  
hipocalcemia, 247, 411, 416  
  grave, 55  
hipocalemia, 54, 397  
hipocapnia, 97  
hipoglucemia, 219, 224, 247  
hipogonadismo hipogonadotrófico, 195  
hipomagnesemia, 247, 301  
hiponatremia, 196, 198, 219, 221, 222, 241, 249, 385  
hipoperfusión, 356  
  cerebral, 219  
  tisular, 1, 11  
hipopnea, 112, 207  
hipopotasemia, 247  
hipotensión, 3, 16, 17, 30, 33, 54, 89, 95, 98, 169, 219, 224, 234, 241, 247, 278, 300  
  arterial, 1, 14, 16, 274  
    severa, 13  
  ortostática, 368  
  postural, 71, 273  
    severa, 13  
hipotermia, 78, 138, 139, 196  
hipotiroidismo, 6, 8, 184, 189, 192  
  central, 192  
  primario, 192  
hipoventilación

central, 116  
 obstructiva, 116  
 hipovolemia, 95, 222, 239, 270,  
 304, 355  
 por sangrado, 387  
 hipoxemia, 13, 78, 90, 97, 98, 115,  
 120, 121, 145, 148, 300, 304,  
 334, 395, 400  
 arterial, 89  
 crónica, 112, 122  
 nocturna, 119  
 hipoxia, 6, 84, 114, 117, 119, 129,  
 191, 194, 202, 239  
 tisular, 333  
 histamina, 163

## I

ibuprofeno, 217  
 ictericia, 175, 204, 211, 212, 217,  
 218, 233, 234  
 impactación fecal, 194  
 impotencia, 247  
 incontinencia de esfínter, 56  
 indometacina, 217  
 inestabilidad hemodinámica, 325,  
 326, 376, 383  
 infarto, 138, 272, 281, 288, 296,  
 300, 302  
 agudo, 142, 283, 287  
 del miocardio, 2, 5, 9, 63, 68,  
 71, 95, 97, 138, 139, 141,  
 152, 196, 204, 272, 274,  
 277  
 reciente, 140  
 auricular, 284  
 cerebral, 69  
 crónico, 287  
 del miocardio, 45, 79, 140, 283,  
 307, 315, 316, 322  
 del músculo papilar, 313  
 del ventrículo derecho, 12, 300,  
 303, 312  
 inferior, 274, 315  
 miocárdico, 16  
 no fatal, 298, 325  
 no transmural, 286  
 pulmonar, 88, 90  
 reciente, 142  
 renal, 65  
 transmural agudo, 311  
 infección, 8, 12, 43, 47, 92, 138,  
 149, 150, 189, 198, 204, 215,  
 224, 232, 243, 334, 406  
 aguda, 215, 271  
 bacteriana, 5, 345, 356  
 crónica, 271  
 de herida quirúrgica, 126  
 del sitio quirúrgico, 148, 149,  
 150  
 nosocomial, 14, 30, 148, 340  
 por *Clostridium difficile*, 151  
 por *Rickettsia*, 356  
 por VIH, 406  
 por virus de la hepatitis  
 B, 230, 231  
 C, 230, 231  
 respiratoria viral, 159  
 sin fiebre, 199  
 sistémica, 35, 216, 249  
 viral, 5, 356, 387  
 infiltración celular, 279  
 inflamación, 66, 92, 258, 260, 317,  
 397  
 aguda, 332  
 bronquial, 160  
 celular, 257  
 crónica, 159, 259, 317, 394  
 persistente, 257  
 sistémica, 317  
 vascular, 144

- influenza, 243
- ingurgitación yugular, 3, 6, 96, 311, 312, 394
- inmunodeficiencia, 357
- insomnio, 247
- insuficiencia
- adrenal, 199, 355
  - aórtica, 7, 67
  - cardiaca, 1, 18, 29, 68, 75, 79, 85, 140, 141, 152, 184, 200, 207, 213, 238, 247, 281, 282, 299, 307
  - aguda, 1, 11, 304
  - congestiva, 69, 73, 141, 146, 175, 299
  - crónica, 86
  - derecha, 394
  - descompensada, 2
  - sintomática, 2
  - sistólica, 15
- coronaria aguda y grave, 269
- hepática, 138, 195, 202, 230
- aguda, 211, 241
  - crónica, 229, 242, 243
  - fulminante, 212
  - subfulminante, 212
- mitral, 7, 286, 310
- aguda, 16, 303
- orgánica múltiple, 386
- renal, 16, 35, 72, 138, 140, 371, 373, 387, 411
- aguda, 28, 63, 64, 67, 68, 71, 73, 79, 140, 224, 244, 247, 353, 358, 359, 360, 369, 372, 376, 407
  - anúrica, 353
  - intrínseca, 361
  - no oligúrica, 353
  - oligúrica, 353
  - posrenal, 361
  - prerrenal, 360
  - crónica, 50, 51, 140, 357, 414
  - terminal, 404
- de origen
- obstructivo, 409
  - parenquimatoso, 409
  - prerrenal, 355
- respiratoria, 11, 398
- aguda, 148
  - crónica, 398
- suprarrenal, 182
- relativa, 179
- tricuspídea, 94, 96
- venosa crónica, 85
- ventricular izquierda, 67
- insulina, 56, 380
- aspart, 54, 56
  - detemir, 56
  - glargina, 56
  - glulisina, 56
  - lispro, 54, 56
- interferón alfa, 193
- interferón-ribavirina, 235
- intolerancia a la glucosa, 255
- intoxicación
- etflica, 284
  - por cianuro, 72
  - por etilenglicol, 51, 370
  - por metanol, 51
  - por paracetamol, 221
  - por salicilatos, 51
  - por tiocianato, 16, 72
- inversión del patrón del sueño, 220
- ipodato de sodio, 182
- irritación bronquial, 146
- isoflurano, 262
- isofosfamida, 365
- isoniazida, 217, 232
- isoproterenol, 17, 18, 97
- isquemia, 16, 214, 273, 277, 288, 325, 354, 355, 356, 358, 362, 368

aguda, 308, 317  
 cardiaca, 74  
 cerebral, 74  
 cortical, 355  
 del miocardio, 314  
 del ventrículo derecho, 89  
 digital, 368  
 intersticial, 367  
 miocárdica, 67, 69, 75, 139, 183,  
 207, 277  
     aguda, 73  
     perioperatoria, 138  
 persistente, 301  
 por obstrucción, 270  
 recurrente, 309, 322  
 renal, 369  
     aguda, 355  
     tisular, 66, 306  
 itraconazol, 217

## K

ketoconazol, 217

## L

labetalol, 11, 70, 71, 73, 74, 77, 78  
 lamivudina, 221, 222  
 laringoespasma, 416  
 lesión  
     aguda de la columna espinal, 152  
     alveolocapilar, 336  
     aterosclerótica, 270, 288  
     calcificada, 326  
     crónica, 326  
     de la médula espinal, 85  
     de tronco, 324  
     del sistema nervioso central, 99  
     endotelial, 86, 332  
     isquémica, 362

muscular, 369  
 por inhalación, 332  
 pulmonar, 334, 400  
     aguda, 333  
 renal, 360  
     isquémica, 364  
 tisular por isquemia, 360  
 tubular, 362, 366, 368  
 vascular, 84, 85, 151  
 letargo, 175, 194, 220, 240, 247,  
 411  
     extremo, 175  
 leucemia, 214  
     aguda, 222  
 leucocitosis, 221, 236  
 leucopenia, 221  
 levalbuterol, 397  
 levofloxacino, 217  
 levosimendan, 20, 97, 306, 307, 312  
 levotiroxina, 197, 199  
 lidocaína, 315  
 linfoma, 214, 222  
     de células  $\beta$ , 387  
     de tiroides, 184  
 lipotoxicidad, 260  
 litio, 181, 182, 193, 247  
 loratadina, 213  
 lovastatina, 213  
 lupus, 65  
     eritematoso sistémico, 62, 65,  
     356, 387, 406, 410

## M

malnutrición, 232, 412, 414  
 manitol, 163  
 melena, 29, 32, 33  
 menorragia, 193  
 mercaptopurina, 217  
 metacolina, 163  
 metahemoglobinemia, 72

metástasis hepática, 214  
metformina, 51, 262, 411  
metildopa, 217  
metilprednisolona, 167, 343  
metimazol, 183, 204  
metoprolol, 11, 77, 144, 181, 205,  
208, 320  
metotrexato, 217, 232  
metronidazol, 150, 244, 247  
mialgia, 166, 201  
miastenia *gravis*, 201  
microalbuminuria, 408  
microangiopatía trombótica, 365  
microatelectasia, 335  
microembolización, 317  
microhemorragia, 66  
microtrombo, 296  
midazolam, 14, 128, 130  
midodrina, 245  
mieloma múltiple, 356, 387, 407,  
410  
milrinona, 12, 19, 306, 312  
minociclina, 217  
miocardio  
aturdido, 286  
hibernante, 280  
por isquemia crónica, 303  
miocardiopatía, 8  
dilatada, 9  
mixedema, 195, 238  
mola hidatiforme, 177  
mononitrato de isosorbide, 37  
montelukast, 167  
mordedura de serpiente, 355  
morfina, 301  
mortalidad hospitalaria, 8, 289  
moxifloxacino, 217  
muerte, 74, 291, 296, 302, 325, 411  
cardíaca súbita, 277  
cardiovascular, 318  
celular, 280

extrahospitalaria, 311  
relacionada con el asma, 169  
súbita, 166, 273, 313, 316, 320  
temprana, 111

## N

N-acetilcisteína, 221, 222, 224, 225  
N-monometil-L-arginina, 307  
nadolol, 181, 205  
naloxona, 301  
naproxeno, 217  
náusea, 7, 28, 49, 72, 74, 76, 166,  
170, 175, 204, 218, 247, 274,  
311, 410, 411  
necrosis, 92, 225  
cortical, 360, 372  
bilateral, 362  
en la sangre, 277  
hepática, 178  
masiva, 216  
hepatocelular, 236  
miocárdica, 277  
papilar, 357, 360  
renal tubular aguda, 358  
tubular, 368  
aguda, 234, 356, 358, 360,  
362, 369, 370, 372  
tubulointersticial, 360  
nefazodona, 217  
nefritis  
hereditaria, 406  
intersticial, 357, 368  
aguda, 356, 370  
alérgica, 406  
autoinmunitaria, 406  
de origen alérgico, 370  
granulomatosa, 406  
medicamentosa, 368  
tubulointersticial, 62, 406  
nefroesclerosis, 406

nefropatía, 243  
     crónica, 8  
     diabética, 405, 408, 413, 415  
     membranosa, 406  
     no diabética, 413, 415  
     obstructiva, 407  
     por analgésicos, 406  
     por reflujo, 407  
 nefrotoxicidad, 247, 354, 358  
     endógena, 356  
     inducida por fármacos, 356  
 neomicina, 244, 247  
 neoplasia, 27, 28, 99, 230, 240  
     activa, 31  
     hipofisaria, 196  
     tuberculosa quilosa, 238  
 nerviosismo, 56  
 nesiritide, 16  
 neumonía, 9, 145, 332, 334, 399  
     por aspiración, 35, 36  
 neumonitis, 367  
 neumopatía obstructiva crónica, 183  
 neumotórax, 399  
 neuropatía, 412, 414  
     obstructiva, 357  
     sensorial periférica, 247  
 neurotoxicidad, 362  
 nicardipino, 11, 71, 72, 73, 74, 77,  
     78  
 nicturia, 369  
 nifedipino, 71, 75  
 nitrofurantoína, 213, 217  
 nitroglicerina, 6, 12, 13, 16, 73, 76,  
     140, 301, 305, 319  
 nitroprusiato, 12, 16, 71, 77, 305  
     de sodio, 72, 73, 74, 75  
 nódulo, 192, 203, 206  
     cervical, 192  
     regenerativo, 216  
     tiroideo, 203  
 noradrenalina, 12, 185

norepinefrina, 17, 18, 19, 48, 207,  
     224, 245, 262, 306  
 norfloxacin, 35, 244

## O

obesidad, 6, 46, 61, 85, 86, 111,  
     112, 119, 120, 126, 146, 150,  
     152, 230, 232, 233, 256, 260,  
     262, 263  
     abdominal, 253, 255  
     central, 255  
     con resistencia a la insulina, 254  
     extrema, 115, 121  
     mórbida, 123  
     troncal, 167  
     visceral, 257, 258  
 obstrucción  
     aérea, 161  
     bronquial, 161  
     coronaria, 287, 320  
     de vías aéreas, 130  
     del tracto urinario, 412  
     intestinal, 247  
         de etiología isquémica, 178  
     intratubular, 365  
     microvascular, 287  
     nasal, 112  
     renal tubular, 354  
     urinaria, 371  
 oclusión arterial  
     aguda, 368  
     infrarrenal, 359  
 octreótide, 245  
 odinofagia, 28, 181  
 ofloxacin, 244  
 oftalmopatía de Graves, 191  
 oligomenorrea, 177, 195, 202  
 oliguria, 3, 28, 368  
     progresiva, 241  
 orbitopatía de Graves, 201, 206

orlistat, 262  
ornitina aspartato, 219  
ortopnea, 3, 6  
osteoartritis, 233  
osteodistrofia  
  hepática, 234  
  renal, 411  
osteoporosis, 167, 233  
ototoxicidad, 247  
óxido nítrico, 338, 344, 347, 364,  
  365

## P

### paciente

  alérgico a los medicamentos anti-  
  tiroideos, 206  
  anciano, 75, 197, 355  
  asmático, 162, 166  
  candidato a trasplante, 246  
  cirrótico, 230  
  con abuso de alcohol, 51  
  con acidosis grave, 54  
  con adenoma tóxico, 203  
  con agranulocitosis, 181  
  con alergias, 183  
  con angina  
  inestable, 322, 324  
  refractaria, 324  
  con angiodisplasia, 39  
  con anuria, 372  
  con apnea obstructiva del sueño  
  simple, 125  
  con arritmia ventricular, 290  
  con ascitis, 245  
  refractaria, 250  
  con asistolia, 315  
  con asma, 163, 165  
  casi fatal, 170  
  de difícil control, 167

  grave, 170  
  severa, 166  
  con bradicardia, 117  
  sintomática, 117  
  con *bypass* coronario, 74  
  con cáncer, 101  
  con cardiomiopatía, 18  
  con choque, 372  
  cardiogénico, 282, 290, 292,  
  303, 307  
  e hipotensión arterial, 306  
  séptico, 21  
  con cirrosis, 38, 243, 246  
  hepática, 250  
  sin encefalopatía, 238  
  con coma mixedematoso, 197  
  con compromiso  
  cardíaco, 52  
  renal, 52  
  con crisis  
  hiperglucémica, 44, 54  
  hipertensiva, 63, 79  
  hipertiroidea, 183  
  tiroideas, 177  
  con daño  
  hepático crónico, 216  
  miocárdico, 314  
  con desnutrición, 243  
  con diabetes, 43, 55, 56, 405  
  con disección aórtica, 71  
  con disnea, 8, 69  
  con dolor  
  precordial, 274  
  torácico, 69, 285, 286  
  con edema  
  de pulmón, 290  
  pulmonar agudo, 76  
  con encefalopatía  
  hepática, 243  
  hipertensiva, 73, 75  
  con enfermedad

- arterial coronaria, 31
- autoinmunitaria, 405
- cardiopulmonar, 208
- coronaria, 75, 197
- de Graves, 200, 201
- de Wilson, 387
- del tronco, 326
- hepática, 214
  - crónica, 212, 249
- renal, 353
  - crónica, 416
    - terminal, 406, 407
- sistémica, 249
- terminal avanzada, 326
- tiroidea, 184, 198
  - autoinmunitaria, 201
- con estertor, 282
- con exposición a drogas, 405
- con falla
  - cardiaca, 118, 181, 182
    - congestiva, 18
  - orgánica múltiple, 359
  - renal, 78
    - aguda, 381
    - crónica, 375
- con feocromocitoma, 78
- con fibrilación ventricular, 314
- con fibrosis pulmonar, 335
- con función ventricular, 18
- con hematoma intracerebral, 77
- con hemorragia
  - aguda, 31
  - del tubo digestivo no variceal, 28
  - masiva, 35
  - por varices, 35
- con hepatitis C, 242
- con hepatocarcinoma, 249
- con hepatopatía, 242
  - crónica, 219, 249
- con hipertensión
  - arterial, 405
    - pulmonar, 20
  - con hipertiroidismo, 193, 200, 207
  - con hiponatremia, 243
  - con hipotiroidismo, 176, 195, 199
    - central, 197
    - grave, 197
    - primario, 195
  - con infarto, 312
    - agudo del miocardio, 73
    - grande, 289
  - con infección sistémica, 405
  - con insuficiencia
    - cardiaca, 2, 4, 274, 290
      - aguda, 10
    - hepática, 76
      - crónica, 246
    - renal, 76, 322, 373, 388
      - crónica terminal, 404, 417
    - venosa, 87
  - con lesión renal aguda, 354
  - con miastenia *gravis*, 201
  - con necrosis tubular, 370
  - con nefropatía membranosa, 388
  - con neumopatía obstructiva crónica, 181, 185
  - con nódulos tiroideos, 176
  - con obesidad
    - extrema, 115
    - mórbida, 115, 127
  - con patología tiroidea, 179
  - con politrauma, 337
  - con potasio sérico normal, 49
  - con predisposición genética, 160
  - con proteinuria, 413
  - con quemadura, 372
  - con rabdomiólisis, 359
  - con retención hídrica, 243
  - con riesgo quirúrgico alto, 32

- con sangrado variceal, 244
- con sepsis, 339
- con síndrome
  - coronario agudo, 76, 292, 308
  - hepatopulmonar, 249
  - metabólico, 262
- con taquicardia, 117
  - ventricular, 314
- con tiroiditis, 179, 202
- con tirotoxicosis, 179, 207
  - grave, 202
  - por enfermedad de Graves, 206
- con trasplante renal, 67, 79
- con traumatismo, 372
- crítico, 263, 378
- de alto riesgo, 299, 325
- delgado, 305
- diabético, 44, 49, 292, 324
- embarazada, 64
  - con crisis hipertensiva, 73
- en tratamiento
  - con anticoagulantes, 31
  - dialítico, 405
- enfisematoso, 395
- eucápnico, 115
- eutiroideo, 195, 205
- fumador, 201
  - crónico, 271
- grave, 331
- hepatópata, 245
- hipercápnico con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 125
- hipercatabólico, 366
- hipertenso, 116
  - crónico, 66
- hipertiroideo, 173, 186, 207
- hipotenso, 378
- hipotiroideo, 194, 195, 198, 199
- hipoxémico
  - con asma aguda grave, 169
  - con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 125
  - normotenso, 66
  - obeso, 111, 119
    - mórbido, 126
  - obstétrica, 387
  - quirúrgico, 138
  - sano, 140
  - séptico, 344
  - sin hemorragia, 224
  - sometido a cirugía de pulmón, 148
  - urémico, 373
- palpitación, 166
- pancitopenia, 236
- pancreatitis, 45, 49, 219, 238, 355
  - aguda, 296, 332
- pancuronio, 185, 207, 247
- panhipopituitarismo, 193
- papiledema, 56, 70
- paracetamol, 212, 216, 217, 219, 222, 223, 224
- parálisis, 152, 407
  - de extremidad, 85
- parestesia, 194, 416
- paro cardíaco, 367
- patología
  - cardiovascular, 114
  - intracraneal, 296
- penicilina, 356
  - G, 222
- pentamida, 365
- pentamidina, 46
- pentoxifilina, 235
- perclorato de potasio, 181
- pérdida
  - de agua y electrolitos, 45
  - de masa muscular, 200
  - de peso, 28, 47, 200, 233
  - de potasio corporal total, 54

de visión, 201  
 muscular, 191  
 visual, 70  
 perforación, 30, 39  
   de víscera hueca, 384  
 pericarditis, 232, 309, 311  
   constrictiva, 238  
 peritonitis, 355, 384  
   bacteriana espontánea, 233, 234,  
   237, 238, 244  
 pielonefritis, 406  
   crónica, 62  
 pirbuterol, 397  
 piroximona, 19  
 polaquiuria, 369  
 poliarteritis nodosa, 62  
 policitemia, 85, 125  
 polidipsia, 47  
 polineuropatía sensitiva, 201  
 polipnea, 182  
 poliuria, 47  
 porfiria, 232  
 prasugrel, 297, 318  
 pravastatina, 217  
 prazosina, 71  
 prednisona, 169, 181, 199, 235  
 preeclampsia, 62, 65, 222, 388  
   severa, 63  
 prehipertensión, 62, 63  
 proceso infeccioso, 399  
 propiltiouracilo, 180, 183, 204, 213,  
 217  
 propofol, 14, 129  
 propranolol, 181, 183, 185, 205,  
 247  
 proptosis, 191  
 prostaciclina, 347  
 proteína  
   C, 85  
   S, 85  
 proteinuria, 222

prurito, 205, 411  
*Pseudomonas aeruginosa*, 149, 181  
 psicosis, 175, 177, 200  
 púrpura trombocitopénica, 356

## Q

quemadura, 85, 332, 355  
 quiste biliar congénito, 232

## R

rabdomiólisis, 51, 356, 367, 370  
 rash, 71, 72  
 reacción alérgica, 98, 374  
   a fármacos, 357  
 rechazo crónico, 407  
 reestenosis de injerto venoso, 326  
 reflujo, 28  
   vesicoureteral, 407  
 reinfarto, 289, 308  
   no fatal, 302  
 resangrado, 31, 32, 33, 39  
 resistencia  
   a la Aspirina®, 318  
   a la insulina, 44, 120, 253, 256,  
   257, 258, 259, 262, 263, 264,  
   415  
   a la leptina, 115, 119  
 respiración de Kussmaul, 47  
 respuesta inflamatoria, 343  
   sistémica, 388  
 retención  
   de dióxido de carbono, 198  
   de sodio, 15  
     y agua, 193  
   urinaria, 166  
 reteplasa, 297, 299  
   más abciximab, 290  
 riesgo

cardíaco, 144, 153  
  perioperatorio, 141  
coronario, 254  
de accidente, 239  
de choque cardiogénico, 299  
de colapso de la vía aérea superior, 129  
de complicación, 79, 142  
  cardíaca, 145  
  posoperatoria, 214  
  pulmonar, 147, 148  
de compromiso respiratorio, 245  
de dehiscencia de sutura, 245  
de desarrollar  
  síndrome metabólico, 120  
  una infección, 150  
de embolismo cerebral, 313  
de enfermedad coronaria, 275  
de evento vascular cerebral, 71  
de eventración, 245  
de hemopericardio, 309  
de hemorragia intracraneal, 295  
de hipocalcemia, 55  
de infecciones, 148, 151  
de insuficiencia  
  cardíaca, 286  
  respiratoria aguda, 147  
de isquemia residual, 286  
de muerte, 83  
de sangrado, 100  
de tromboembolia pulmonar, 151  
de trombosis/hemorragia, 221  
  infeccioso, 153  
  mayor de trombo mural, 310  
  pulmonar, 147, 153  
  tromboembólico, 153  
rifampicina, 244, 356  
rigidez del miocardio, 279  
rotura cardíaca, 281  
rubéola, 213  
ruptura septal, 286, 311

**S**

saciedad temprana, 28  
salbutamol, 166, 345  
salmeterol, 166  
sangrado, 138, 198, 214, 319  
  activo, 38  
  masivo, 36  
  arterial, 32  
  del tubo digestivo, 317  
  alto variceal, 33  
  en chorro, 29  
  gastrointestinal, 99, 340, 370  
  incontrolable, 30  
  interno, 296  
  mayor, 322, 323  
  rectal, 39  
  variceal, 233  
sarampión, 213  
sarcoidosis, 232, 356, 406  
sarcolema, 279, 280, 281  
secreción traqueobronquial, 145  
sepsis, 35, 85, 173, 185, 214, 219,  
  223, 249, 332, 338, 355, 356,  
  357, 366, 376, 386  
  grave, 232, 331, 332  
serositis, 238  
seudocetosis, 51  
sevoflurano, 262  
sibilancia, 162, 169, 394  
sibutramina, 262  
sífilis  
  congénita, 232  
  terciaria, 232  
sildenafil, 97  
silimarina, 222  
simvastatina, 217  
síncope, 29, 71, 88, 90, 194, 311,  
  313  
síndrome  
  cardiorrenal

- agudo, 241  
 crónico, 241  
 coronario, 276, 318  
   agudo, 4, 5, 9, 30, 63, 143,  
     269, 270, 272, 278, 287,  
     288, 294  
 de Alport, 406  
 de apnea  
   central del sueño, 114  
   obstructiva, 126  
     del sueño, 111, 112, 113,  
     146  
 de bajo gasto cardiaco, 6  
 de Budd–Chiari, 222, 238  
 de Cushing, 62  
 de dificultad respiratoria del  
   adulto, 30  
 de disfunción orgánica múltiple,  
   354, 376  
 de distrés respiratorio agudo, 333  
 de Dressler, 309  
 de hipoventilación central congé-  
   nita, 112  
 de inflamación, 333  
 de inmunodeficiencia adquirida,  
   249  
 de insuficiencia respiratoria  
   aguda, 145, 331  
 de lisis tumoral, 367  
 de lupus–like, 74  
 de Mallory–Weiss, 27, 28  
 de obesidad–hipoventilación,  
   111, 112  
 de ovarios poliquísticos, 254, 255  
 de Pendred, 174  
 de Pickwick, 112  
 de Raynaud, 247  
 de Reye, 214  
 de Silvestrini–Corda, 234  
 de Sjögren, 356  
 de sobreposición, 114  
   de von Hippel–Lindau, 407  
   de Wellens, 316  
   de Wolf–Parkinson–White, 283  
 del túnel del carpo, 194  
 hemolítico urémico, 406  
 hepatopulmonar, 234, 245  
 hepatorrenal, 234, 237, 241, 245,  
   249  
 metabólico, 120, 253, 255, 272  
 nefrótico, 85, 195, 238  
 neuroléptico maligno, 208  
 renocardiaco  
   agudo, 241  
   crónico, 241  
   urémico, 371, 413  
   vascular agudo, 357  
 sobrecarga hídrica, 367  
 sobredosis de drogas, 332  
 sobrepeso, 262, 263  
 somatostatina, 35  
   octreótide, 33  
   vapreotide, 33  
 somnolencia, 240  
 soplo sistólico, 312  
 sotalol, 315  
*Staphylococcus aureus*, 149  
*struma ovarii*, 177, 200  
 sulfato de magnesio, 170  
 sulfonamida, 356
- T**
- tabaquismo, 146, 150, 152, 159,  
   162, 165, 310, 395  
 tacrolimus, 355, 365, 407  
 talio, 286  
*tamponade*, 194, 309, 311  
 taponamiento, 303  
   cardiaco, 13

- taquicardia, 3, 6, 15, 33, 56, 71, 72, 90, 175, 182, 184, 204, 208, 219, 300  
auricular paroxística, 179  
monomórfica  
no sostenida, 315  
sostenida, 315  
refleja, 74  
sinusal, 89, 178, 270, 282  
ventricular, 117  
sostenida, 314  
taquifilaxis, 16, 74, 76  
taquipnea, 90, 333, 334  
tartrato de metoprolol, 299  
telangiectasia, 201, 233  
aracniforme, 234  
hemorrágica hereditaria, 232  
telitromicina, 217  
tenecteplasa, 297, 299  
teofilina, 166, 168, 397  
terbinafina, 217  
terbutalina, 166, 345  
terlipresina, 20, 21, 35, 224, 245  
tetania, 416  
tetraciclina, 213  
tiamazol, 180  
ticagrelor, 297, 319  
ticlopidina, 318  
tiocianato, 76  
tionamida, 180  
tiopental, 129  
tirofibán, 294, 323, 324  
tiroiditis, 176, 200, 204  
de Hashimoto, 193, 195  
posparto, 193  
tirototoxicosis, 173, 176, 183, 185, 200, 203, 204  
facticia, 176  
inducida por amiodarona, 181  
tormenta tiroidea, 174, 178, 182, 184, 185, 204, 207  
*torsades des pointes*, 301  
torsemida, 15  
tos, 6, 90, 146, 162, 169, 393, 394  
crónica, 394  
productiva, 162  
productiva crónica, 393  
toxicidad  
hematológica, 182  
medicamentosa, 407  
por amoxicilina, 218  
por cianuro, 74, 76  
por ciclosporina, 406  
por drogas, 406  
por fármacos, 219  
por heroína, 406  
por oxígeno, 400  
por paracetamol, 214  
por ucloxacilina, 218  
urémica, 385  
tranilast, 242  
trasplante  
cardiaco, 11  
de células madre hematopoyéticas, 177  
del hígado, 223  
hepático, 223  
renal, 387  
trastorno  
de la coagulación, 219  
del sueño, 117  
en el ritmo del sueño, 240  
hipotalámico, 193  
inflamatorio crónico, 159  
respiratorio, 138  
trauma, 43, 85, 99, 138, 204, 296, 355  
abdominal, 246  
craneal, 296  
esquelético, 284  
facial agudo, 124  
múltiple, 152, 332

traumatismo, 193, 196  
 de tórax, 269  
 trimetoprim/sulfametoxazol, 217, 244  
 trinitrato de glicerina, 72  
 troglitazona, 213, 217  
 trombo, 85, 87, 94, 97, 269, 288, 309, 311  
 intracardiaco, 101, 296  
 mural del ventrículo izquierdo, 309  
 ventricular, 98  
 izquierdo, 310  
 trombocitopenia, 19, 99, 221, 321, 323  
 inducida por heparina, 152  
 trombocitosis, 221  
 tromboembolia pulmonar, 152  
 masiva, 122  
 tromboembolismo, 309, 340  
 pulmonar, 313  
 masivo, 12  
 sistémico, 313  
 trombofilia, 86, 152  
 trombosis, 84, 87, 151, 152, 272, 291, 317, 368  
 aguda del *stent*, 308  
 coronaria, 138  
 aguda, 138  
 de la vena porta, 249  
 del *stent*, 294  
 intracoronaria, 308  
 intraglomerular, 366  
 subaguda, 292  
 venosa, 126  
 profunda, 83, 91, 102, 151, 152  
 tuberculosis, 356  
 pulmonar activa cavitada, 296  
 tumor, 193  
 trofoblástico, 200

## U

úlceras, 32  
 esofágica, 28  
 péptica, 27, 28, 246  
 activa, 99, 296  
 uremia, 239, 366, 413  
 urticaria, 205, 247  
 uveítis, 406

## V

vacuna  
 antineumococo, 398  
 contra la influenza, 398  
 valganciclovir, 222  
 valproato, 217  
 vancomicina, 380  
 varices, 85, 152  
 esofágicas, 27, 28, 34, 35, 36, 234, 236  
 gástricas, 234  
 esofagogástricas, 36  
 gástricas, 27, 36  
 aisladas, 36  
 varicela zoster, 213  
 vasculitis, 62, 85, 365, 368, 406  
 sistémica, 356  
 vasoconstricción  
 esplácnica, 17  
 renal, 17, 355, 364, 366, 371  
 vasodilatación  
 cerebral, 54  
 sistémica, 355  
 vasopresina, 20, 33  
 vecuronio, 247  
 verapamilo, 72, 78, 320  
 vértigo, 247  
 VIH, 213  
 virus  
 de Epstein–Barr, 213, 222

de hepatitis  
  A, 215, 216  
  B, 215, 216, 235, 236  
  C, 215, 216, 235, 236  
  D, 215, 216  
  E, 215, 216  
visión borrosa, 51  
vitamina  
  A, 231, 232  
  B<sub>6</sub>, 415  
  C, 415  
  D, 367, 414, 415, 416, 417  
  D<sub>2</sub>, 416  
  D<sub>3</sub>, 415  
  E, 242  
  K, 101, 245, 248  
vitíligo, 195, 201

vómito, 7, 28, 49, 72, 74, 76, 166,  
  170, 175, 204, 247, 274, 311, 411  
voz ronca, 193

**W**

warfarina, 247

**Y**

yodo radiactivo, 180, 193, 205, 206

**Z**

zafirlukast, 167