

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

EDITORIAL

La Red Iberoamericana de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en la Infancia (RIBEPCI): una oportunidad para el desarrollo de la Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal en Latinoamérica

Jesús López-Herce Cid

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico del uso de base de datos en las unidades de cuidados intensivos en Colombia

Julio Durán Pérez; Pedro Vergara; Rosa Viloria; Victor Padilla Pérez; Joc Mendoza Doria; Liz Ruiz Reales; Juan Ríos Vertel

Caracterización de interleuquinas (II-1, II-6, II-8, II 10), TNF y PCR, en pacientes en diferentes estadios de la sepsis en cuidados intensivos en una institución de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de Barranquilla - 2008

Ruben Darío Camargo; Marly Ríos; Adriana Marín; Rousvelt Vargas; Alejandra Rúa; Kevin Peñaranda; Álvaro Viñas

Comparación de diferentes medidas para el abordaje fisiológico del estado acido-base en pacientes críticos: papel de los hidrogeniones metabólicos (H⁺ met)

Luis Eduardo Cruz; Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo López; Carlos Enrique Melo; John Jaime Sprockel

Medición de éxito y fracaso en extubación y su relación con los indicadores clínicos convencionales en pacientes de Unidad de Cuidado Intensivo (Uci) en el Hospital Santa Clara de Bogotá

Marcela Martín; Guillermo Ortiz; Antonio Lara, Mario Pereira; Esneda Rocha; Andrea Gómez

REVISIÓN DE TEMA

Higiene oral

Estrategia útil para prevención de neumonía asociada a ventilador

Carlos Carvajal; Emili Díaz

Los ensayos clínicos aleatorizados en cuidados intensivos: de la física clásica a la realidad de la evidencia

Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo; Luis Eduardo Cruz

REPORTE DE CASO

Fibrilación auricular en intoxicación por carbamatos

Fabián Andrés Rosas R.; Pilar Julieta Acosta G.

CUIDADO CRÍTICO NEUROLÓGICO

Problemas gastroenterológicos mas frecuentes en el enfermo neurológico agudo grave

Rafael Pérez Yepes; Héctor Hernández Mosquera

COMENTARIO CLÍNICO

Traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica

¿Un nuevo reto para el intensivista?

Guillermo Ortiz; Manuel Garay Fernández; Carmelo Dueñas Castell

RADIOLOGÍA

Líneas de Kerley: pasado y presente

Aura Lucía Rivera; Liliana Arias; Johanna Ortiz; Jorge Alberto Carrillo





CONTENIDO

Volumen 9 Número 2 / Junio de 2009

EDITORIAL

La Red Iberoamericana de Estudio de la Parada Cardiorrespiratoria en la Infancia (RIBEPCI): una oportunidad para el desarrollo de la Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal en Latinoamérica

Jesús López-Herce Cid 103

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico del uso de base de datos en las unidades de cuidados intensivos en Colombia

Julio Durán Pérez; Pedro Vergara; Rosa Viloria; Víctor Padilla Pérez; Joc Mendoza Doria; Liz Ruiz Reales; Juan Ríos Vertel 107

Caracterización de interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL 10), TNF y PCR, en pacientes en diferentes estadios de la sepsis en cuidados intensivos en una institución de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de Barranquilla - 2008

Ruben Darío Camargo; Marly Ríos; Adriana Marín; Rousvelt Vargas; Alejandra Rúa; Kevin Peñaranda; Álvaro Viñas 117

Comparación de diferentes medidas para el abordaje fisiológico del estado acido-base en pacientes críticos: papel de los hidrogeniones metabólicos (H⁺ met)

Luis Eduardo Cruz; Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo López; Carlos Enrique Melo; John Jaime Sprockel 131

Medición de éxito y fracaso en extubación y su relación con los indicadores clínicos convencionales en pacientes de Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) en el Hospital Santa Clara de Bogotá

Marcela Martín; Guillermo Ortiz; Antonio Lara, Mario Pereira; Esneda Rocha; Andrea Gómez 145

REVISIÓN DE TEMA

Higiene oral

Estrategia útil para prevención de neumonía asociada a ventilador

Carlos Carvajal; Emilí Díaz 151

Los ensayos clínicos aleatorizados en cuidados intensivos: de la física clásica a la realidad de la evidencia

Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo; Luis Eduardo Cruz 159

REPORTE DE CASO

Fibrilación auricular en intoxicación por carbamatos

Fabián Andrés Rosas R.; Pilar Julieta Acosta G. 173

CUIDADO CRÍTICO NEUROLÓGICO

Problemas gastroenterológicos más frecuentes en el enfermo neurológico agudo grave

Rafael Pérez Yepes; Héctor Hernández Mosquera 179

COMENTARIO CLÍNICO

Traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica ¿Un nuevo reto para el intensivista?

Guillermo Ortiz; Manuel Garay Fernández; Carmelo Dueñas Castell 189

RADIOLOGÍA

Líneas de Kerley: pasado y presente

Aura Lucía Rivera; Liliana Arias; Johanna Ortiz; Jorge Alberto Carrillo 194



Diagnóstico del uso de base de datos en las unidades de cuidados intensivos en Colombia

Diagnosis of the use of databases in intensive care units in Colombia

Julio Durán Pérez; Pedro Vergara; Rosa Viloria; Victor Padilla Pérez; Joc Mendoza Doria; Liz Ruiz Reales; Juan Ríos Vertel

Resumen

Introducción: un paciente en unidad de cuidados intensivos (UCI) genera información útil en procesos clínicos, administrativos e investigativos. Este registro es facilitado por el uso de base de datos. Actualmente se desconoce el panorama de su uso en Colombia.

Objetivos: determinar el uso de base de datos de pacientes admitidos en UCIs colombianas, incluyendo los medios utilizados para registro, tiempo de antigüedad, actualización y personas encargadas de realizar el registro.

Materiales y métodos: estudio descriptivo transversal, que incluyó el diseño de una encuesta para coordinadores de UCI, evaluándose si la unidad contaba con base de datos, variables utilizadas, periodicidad de actualización, personas encargadas y medios utilizados para el registro. La encuesta se realizó por medio físico y electrónico a 150 coordinadores de UCI en 18 ciudades de Colombia.

Resultados: de las 150 encuestas enviadas fueron respondidas 54, se descartaron 4 por estar incompletas. Se encontró que 97,96 % poseían base de datos. El 48,97% manejaban los datos únicamente en libros, 44,1% utilizaban Excel (Microsoft) y 7% utilizaba un programa diseñado. Los datos eran registrados por un jefe de enfermería 40%, especialista en 23,33% y secretaria en 16,67%. La antigüedad de la información era de 1-3 años (45,84%) y mayor de 3 años (23,71%). Un 66,67% actualizaban los datos diariamente y un 4,17% mensualmente. De los encuestados, 98% estaban de acuerdo en compartir información entre UCIs.

Abstract

Introduction: Patients of intensive care units (ICUs) generate information that is useful for clinical, administrative and research processes. Registration of this information is simplified by the use of databases. It is currently unknown how these databases are used in Colombia.

Objective: To determine the use of databases of patients admitted to ICUs in Colombia, including the methods used for registration, their time of existence, their updating, and the persons in charge of registration.

Materials and methods: A descriptive study that included the design of a survey to be conducted among ICU coordinators. The survey assessed whether the unit had a database, the variables used, the frequency of updates, the methods, and the persons responsible for registration. The survey was carried out by physical and electronic means, and was answered by the coordinators of 150 ICUs from 18 Colombian cities.

Results: Of the 150 surveys sent, 54 were answered. 4 were discarded due to being incomplete. It was found that 97.96% of the ICUs surveyed had a database. 48.97% used only books to manage their data. 44.1% were using Excel (Microsoft) and 7% used a specifically designed program. Data was recorded by a professional nurse in 40% of cases, by a specialized physician in 23.33%, and by a secretary 16.67%. The time of existence of the information was 1-3 years (45.84%) or more than 3 years (23.71%). 66.67% updated their data on a daily basis, and 4.17% on a monthly basis. 98% of respondents agreed that information should be shared among ICUs.

(1) Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad del Norte, Hospital de la Universidad del Norte - Clínica Bautista. Barranquilla, Colombia.

jcduranperez@yahoo.com, jduran@uninorte.edu.co

(2) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

pvergara@uninorte.edu.co

(3) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

rviloria@uninorte.edu.co

(4) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

vpadilla@uninorte.edu.co

(5) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

jmendoza@uninorte.edu.co

(6) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

lrui@uninorte.edu.co

(7) Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

jrrios@uninorte.edu.co

Correspondencia:

jcduranperez@yahoo.com
jduran@uninorte.edu.co

Recibido: 13/05/2009.

Aceptado: 20/05/2009.



Conclusiones: La mayoría de UCIs tienen base de datos, sin embargo, son llevadas generalmente en medio no sistematizado. Se propone el diseño de una base de datos única nacional sistematizada y estandarizada que permita el intercambio de información a nivel nacional.

Palabras clave: bases de datos, Unidad de Cuidados Intensivos, calidad.

Conclusions: The majority of ICUs have databases. However, they are usually managed in non-systematic ways. The authors therefore suggest that a single national, systematized and standardized database should be designed in order to allow nationwide exchange of information.

Key words: databases, intensive care unit, quality.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 107-116.

Introducción

La estancia de un individuo en un servicio de atención médica genera múltiple información, que requiere ser almacenada. Esta información es necesaria para el diagnóstico, manejo médico, investigaciones y reporte de indicadores de gestión de calidad en la atención de los pacientes. En los diferentes servicios de salud esta información es recopilada inicialmente en la historia clínica y, además, se extraen datos específicos de ésta para depositarlos en las bases de datos de dichos servicios de salud. Tradicionalmente estas herramientas: historia clínica y bases de datos, se han llevado en medio físico (libro), pero en la actualidad se ha fomentado en gran manera el uso de medios electrónicos para la recopilación y posterior consulta de dicha información (1).

Estos medios electrónicos son una herramienta que potencian la adquisición, control y organización de los datos que diariamente se ingresan en los servicios de salud; los datos proyectados por estos instrumentos son de fácil legibilidad y localización, de buena integridad y precisión, a la vez que permiten una rápida integración e interpretación de la información, siendo útiles en la generación de informes (2-9).

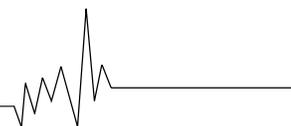
Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son los departamentos hospitalarios que presentan más dificultades para manejar con eficacia la información clínica, en parte por la calidad de los documentos y gráficas (errores de transcripción, ilegibilidad, desorden) y, fundamentalmente, por la enorme cantidad de datos que generan los pacientes críticos (10). El registro de estos por el método tradicional consume mucho tiempo y no siempre están disponibles cuando son solicitados, por esto es necesario la utilización de programas sistematizados que permitan el registro y análisis de variables propias de la atención del paciente crítico (11), que permitan analizar la in-

formación desde el punto de vista administrativo, de gestión de calidad y que permitan, además, tener información académica, epidemiológica de la población de pacientes ingresados a Cuidados Intensivos.

Hablando específicamente del uso de bases de datos en medio electrónico en las UCI, vemos que este se ha venido desarrollando vertiginosamente desde 1994 (11) e incluso, no sólo se ha limitado a la utilización de bases de datos aisladas de UCI de entidades específicas, sino que se ha promulgado la nacionalización de la información con la implementación de bases de datos multicéntricas nacionales como lo vemos en el Reino Unido con: Intensive Care National Audit and Research Centre—Case Mix (INARC) (11-13), en Australia y Nueva Zelanda con: ICON, en Holanda con: National Intensive Care Evaluation (NICE) (14), en los Estados Unidos con: Project IMPACT (PI) (15) de la Sociedad Americana de Medicina Crítica y en México con: BASUTI.

Debido a la fácil legibilidad, rápida localización, buena integridad y precisión de sus datos proyectados, estas bases de datos en medio electrónico en medicina crítica son una herramienta muy útil para llevar a cabo la evaluación de servicios, facilitar procesos de auditoría clínica, justificar la utilización de tratamientos de altos costos y demostrar su eficacia, realizar informes sobre la planificación y gestión de los servicios y para proporcionar a los médicos estimaciones precisas de los resultados de su cuidado que incluso pueden comunicarle a sus pacientes (16,17). También se pueden utilizar para comparar los resultados de pacientes con características similares en diagnósticos, tratamientos y realizar estudios, de bajos costos y alta aplicabilidad, con un gran volumen de pacientes (20,21).

La información que se requiere obtener en las bases de datos de pacientes críticos consta de variables demográficas, variables asociadas a los diag-





nósticos de ingreso e indicadores de gravedad, complicaciones asociadas al manejo del paciente en la UCI y procedimientos realizados. En el caso de Colombia, esta información además es útil para generar los informes exigidos de indicadores de calidad en la resolución 1446 de 2006 del Ministerio de Protección Social donde se define el sistema de información para la calidad y se adoptan los indicadores de monitoría del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud (18).

Además, estos datos se han utilizado para indagar los efectos que tienen factores asociados como el género de los pacientes (19), el nivel socio-económico, el día y la hora de ingreso a UCI (20) y el momento de la aprobación de la gestión de cuidados críticos sobre los resultados de los cuidados aplicados en estas unidades (21).

En Colombia no hay estudios que informen acerca del panorama del uso y las características de las bases de datos en ningún servicio de salud, incluyendo el área de medicina crítica. Por esto, determinar el uso de base de datos de pacientes admitidos en UCIs colombianas, incluyendo los medios utilizados para registro, tiempo de antigüedad, actualización y personas encargadas de realizar este registro, sería uno de los primeros pasos en el camino de la implementación de las bases de datos en medio electrónico como medio de almacenamiento de información en las UCI y, serviría de ejemplo para el desarrollo de dicho sistema en las demás áreas de la salud presentes en nuestro país.

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo transversal que incluyó el diseño de una encuesta para coordinadores de UCI. El proceso de recopilación de la información, concerniente al uso de base de datos en las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel nacional, se llevó a cabo a través de las siguientes fases:

Fase uno: revisión del material existente para determinar la información necesaria que debería tener la encuesta. Inicialmente se realizó una búsqueda de los artículos concernientes a la experiencia de la utilización de base de datos como herramienta para obtener, tabular y analizar información de los pacientes admitidos a los servicios de medicina crítica. Basándose en la experiencia de la Unidad de Terapia Inten-

siva del Hospital Español de México, y del uso de bases de datos multicéntricas, como IMPACT, de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) e ICON, de la Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS), se logró determinar el enfoque que debería tener la encuesta.

Fase dos: elección de los parámetros a utilizar para el diseño y construcción de la encuesta. La encuesta se divide en tres partes: la primera, consiste en la información referente a la unidad encuestada; la segunda, corresponde a la información referente al uso de base de datos; y la tercera, a la información concerniente a las variables usadas en la base de datos (Anexo A).

Fase tres: evaluación de la encuesta a través de una prueba piloto. Con la finalidad de validar la aplicabilidad del instrumento, se realizó una prueba piloto en 16 Unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad de Barranquilla.

Fase cuatro: aplicación de la encuesta a través de medios físicos y electrónicos (vía e-mail) a los diferentes coordinadores de las Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia. Se procedió a realizar la encuesta dirigida a conocer el estado actual del desarrollo y utilización de bases de datos, un grupo de estas encuestas fue realizada por medios físicos a todas las unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Barranquilla, y otro grupo a través de e-mail a los diferentes coordinadores de Unidades de Cuidados Intensivos de Armenia [2], Barrancabermeja [6], Barranquilla [22], Bogotá [45], Bucaramanga [3], Buga [1], Cali [2], Cartagena [30], Cúcuta [5], Floridablanca [6], Ibagué [6], Medellín [3], Santa Marta [1], Sincelejo [1], Sogamoso [1], Tulúa [1], Tunja [2], Valledupar [6] y Villavicencio [1], siendo enviadas las encuestas a un total de 150 coordinadores de unidades.

Fase cinco: análisis de la información recopilada y de los resultados obtenidos. Una vez recopilada toda la información, se procedió a analizar los resultados; el cálculo se realizó de forma automática por medio de una tabla en Excel, con los porcentajes y las variables del estudio.

Resultados

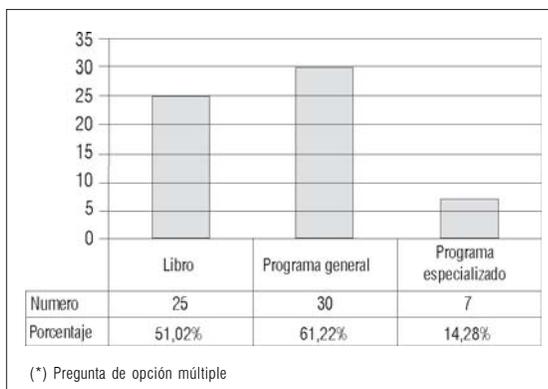
De las 150 encuestas enviadas a los diferentes coordinadores de las Unidades de Cuidados Intensivos distribuidas en 18 ciudades de Colombia, respon-

dieron 54 (36%) de unidades diferentes; sin embargo el análisis se realizó con base a 50 (32,6%) encuestas debido a que las restantes no habían sido contestadas en su totalidad (Tabla 1).

De estas unidades encuestadas 41 (82%) eran UCI polivalentes, 2 (4%) eran UCI médica, 1 (2%) era UCI quirúrgica, 4 (8%) eran UCI coronaria, 1 (2%) era UCI neurológica y 2 (4%) respondieron otro tipo que correspondían a UCI obstétricas o intermedias. (Tabla 1).

Se encontró que 49 de las UCIs encuestadas (98 %) disponían de una base de datos y de ellas, 25 (51,02%) llevaban los datos en un libro, 7 (14,28%) los llevaban en un programa de computador diseñado específicamente, 30 (61,22%) eran manejados en un programa de computador general, siendo el sistema gestor de bases de datos (SGBD) más frecuentemente usado Microsoft Excel® o Microsoft Acces®. Las opciones de respuesta dentro de esta variable no son mutuamente excluyentes (Gráfica 1).

La antigüedad de la información iba de 0-1 año en 8 UCIs (16,32%), 1-2 años en 11 (22,44%), 2-3



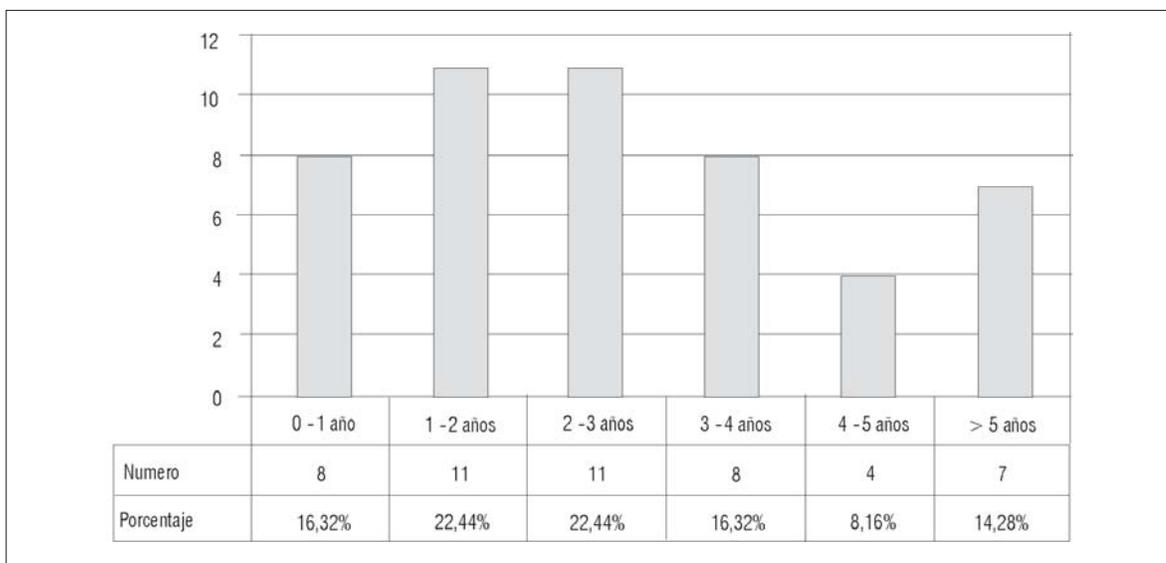
Gráfica 1. Totalidad de los resultados del modo de registro de información obtenida en las UCIs de Colombia.

años en 11 (22,44%), 3-4 años en 8 (16,32%), 4-5 años en 4 (8,16%) y más de 5 años en 7 (14,28%) (Gráfica 2).

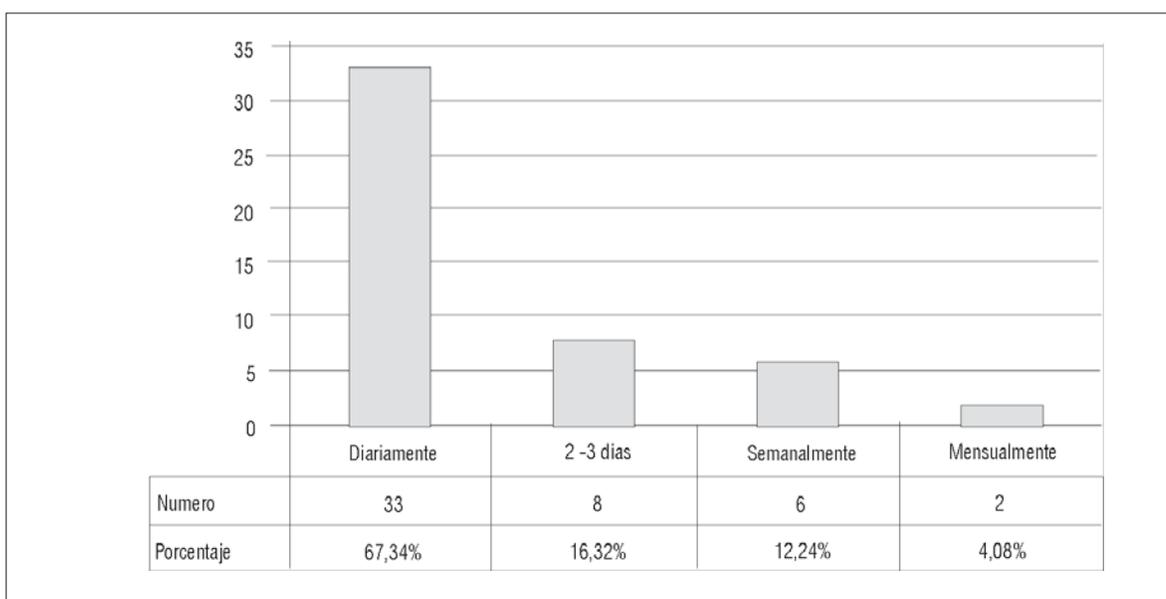
En cuanto a la frecuencia con que se llenaba la información se encontró que era: diariamente en 33 UCIs (67,34%), cada 2-3 días en 8 (16,32%), semanalmente en 6 (12,24%) y mensualmente en 2 (4,08%) (Gráfica 3).

Tabla 1. Caracterización de las variables de la encuesta.

| Variable | Número | Porcentaje |
|--|--------|------------|
| Total de encuestas enviadas | 150 | 100% |
| Encuestas respondidas completamente | 50 | 33,3% |
| Tipo de UCI | | |
| Polivalente | 41 | 82% |
| Médica | 2 | 4% |
| Quirúrgica | 1 | 2% |
| Coronaria | 4 | 8% |
| Neurológica | 1 | 2% |
| Otro tipo (obstétricas o intermedias) | 1 | 2% |
| Disponibilidad de base de datos | | |
| En libro | 25 | 51,02% |
| En programa general (Microsoft Excel – Acces) | 30 | 61,22% |
| En programa especializado | 7 | 14,28% |
| Desea compartir información de su UCI | | |
| Si | 46 | 92% |
| No | 4 | 8% |
| Desea participar en programa nacional de implementación de base de datos | | |
| Si | 49 | 98% |
| No | 1 | 2% |



Gráfica 2. Antigüedad de las bases de datos en UCLs de Colombia.



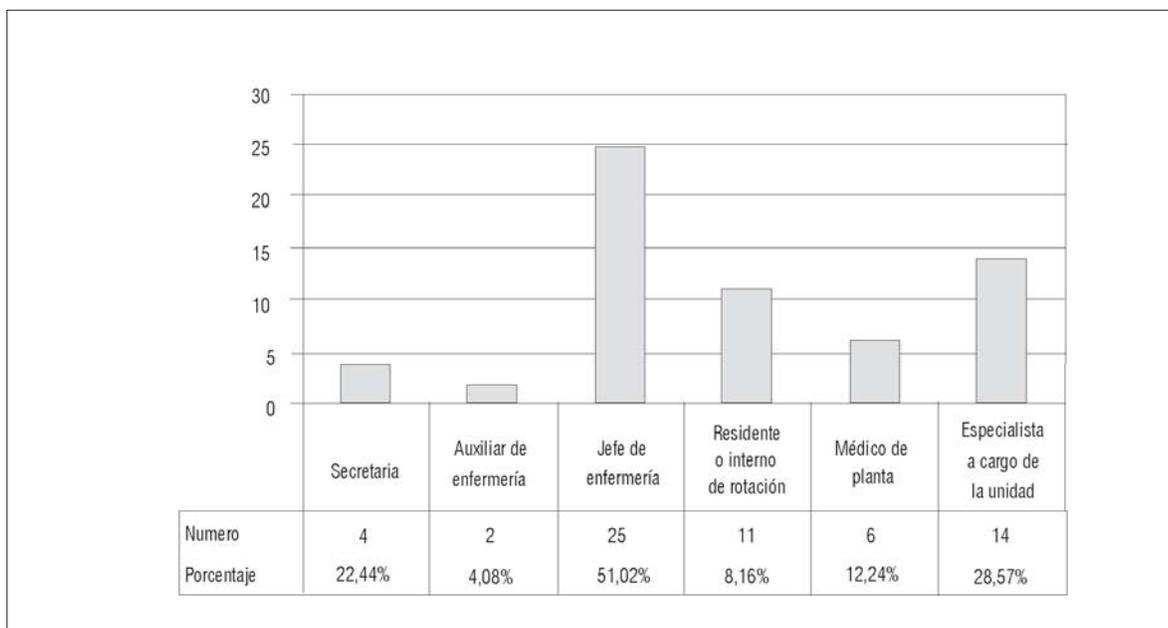
Gráfica 3. Frecuencia en que se actualizan los datos en las UCLs de Colombia

En cuanto a la persona que llena la información de la base de datos se reportó que era un especialista a cargo de la unidad en 14 UCLs (28,57%), un jefe de enfermería en 25 (51,02%), un auxiliar de enfermería en 2 (4,08%), un médico de planta en 6 (12,24%), un residente o interno de rotación en 4 (8,16%) o una secretaria en 11 (22,44%). Algunos encuestados indicaron más de un responsable en la toma de la información (Gráfica 4).

De los coordinadores de UCLs encuestados 92% estuvieron de acuerdo en compartir información acerca de los pacientes admitidos a su UCL y 98% estuvieron de acuerdo en participar en un programa de implementación de una base de datos única nacional (Tabla 1).

Referente a las variables a utilizar en las bases de datos se encontró que, en cuanto a los datos de iden-





Gráfica 4. Personal encargado de actualizar la información obtenida en las UCIs de Colombia.

tificación 41 coordinadores de UCI (82%) consideraron importante registrar en la base de datos el nombre del paciente, 46 (92%) cédula o documento de identificación del paciente, teléfono del contacto 40 (80%) y ocupación 40 (80%) (Tabla 2).

En cuanto a las variables clínico-administrativas, 48 (96%) coordinadores de UCI consideraron importante registrar la variable correspondiente a empresa o institución prestadora de salud, 46 (92%) fecha y hora de ingreso, 46 (92%) servicio de ingreso (urgencias, hospitalización, sala de cirugía, remitido de otra institución), 49 (98%) diagnóstico de ingreso, 47 (94%) fecha y hora de egreso y 49 (98%) días de estancia; además 48 (96%) afirmaron que esta base debería contener información sobre infecciones nosocomiales, 48 (96%) información sobre días de exposición a dispositivos (vía central, sonda Foley, tubo orotraqueal), 47 (94%) información acerca de eventos adversos y 49 (98%) respondieron que sería importante registrar el estado de egreso (vivo, fallece menos de 48 horas, fallece más de 48 horas) (Tabla 2).

En cuanto a la clasificación del diagnóstico, 44 (88%) coordinadores respondieron que se debe registrar el nombre actualizado de la patología y 30 (60%) que se debe registrar el diagnóstico con el nombre según CIE- 10. Algunos encuestados res-

pondieron positivamente ambos tipos de diagnóstico (Tabla 2).

En cuanto al indicador de severidad, 45 (98%) consideró importante el uso de APACHE II, 24 (52%) el TISS y un 2 % (1) consideró importante el uso de la escala de TIMI y Euroscore (para unidades coronarias) (Tabla 2).

Discusión

El presente estudio es el primero en Colombia que recoge información sistemática del uso de base de datos en Unidades de Cuidados Intensivos a nivel nacional, a través de la implementación de una encuesta realizada en medios físicos y electrónicos, dirigida a los coordinadores de UCIs colombianas.

Entre las limitaciones que se presentaron en el estudio, se destaca el bajo porcentaje (33,3%) de respuesta de los encuestados, explicado tal vez por la baja motivación de los coordinadores para resolver la encuesta o por la no disponibilidad de una base de datos de los correos actualizados de los especialistas que manejan las UCI. Esta situación de baja tasa de respuesta a las encuestas realizadas como estrategia para obtener información en estudios clínicos, concuerda con lo observado en otros estudios de temas diversos (22,23).





Tabla 2. Información Referente a las Variables Utilizadas en la Base de Datos

| Variables | Positivos | |
|--|-----------|------------|
| | Numero | Porcentaje |
| 1. Datos de identificación: | | |
| Nombre del paciente | 41 | 82% |
| Cédula o documento de identificación del paciente | 46 | 92% |
| Teléfono de contacto | 40 | 80% |
| Ocupación | 40 | 80% |
| 2. Clínico-administrativas: | | |
| Empresa o institución prestadora de salud | 48 | 96% |
| Fecha y hora de ingreso | 46 | 92% |
| Servicio de ingreso (urgencias, hospitalización, sala de cirugía, remitido de otra institución) | 46 | 92% |
| Diagnóstico de ingreso | 49 | 98% |
| Fecha y hora de egreso | 47 | 94% |
| Días de estancia | 49 | 98% |
| Debe contener información sobre infecciones nosocomiales | 48 | 96% |
| Debe contener información sobre días de exposición a dispositivos (vía central, sonda Foley, tubo orotraqueal) | 48 | 96% |
| Información acerca de eventos adversos: | 47 | 94% |
| Estado de egreso (vivo, fallece menos de 48 horas, fallece más de 48 horas) | 49 | 98% |
| 3. Clasificación del diagnóstico: | | |
| Nombre actualizado de la patología | 44 | 88% |
| Nombre según CIE-10 | 30 | 60% |
| 4. Indicador de severidad: | | |
| APACHE II | 45 | 98% |
| TISS | 24 | 52% |
| TIMI y Euroscore | 1 | 2% |

Con respecto a los resultados, llama la atención la alta frecuencia con que se usan libros para el registro de los datos de los pacientes ingresados en UCIs colombianas, comparado con la utilización de programas generales o especializados, lo cual concuerda con lo encontrado en el estudio realizado en México (BASUTI), en donde se evaluó el uso de base de datos en UCIs en este país, en el cual de 33 encuestados sólo 8 (24%) disponían de una base de datos y de ellas 6 eran llevadas en un programa especializado. Esta situación es preocupante y abre un interrogante en cuanto a la calidad de la información manejada en las UCIs colombianas y, además, deja en evidencia el poco aprovechamiento de las ventajas que brinda el registro computarizado, ya que el utilizar medios electrónicos favorece la tabulación, registro, análisis, control y organización de los datos que diariamente se ingresan en los servicios de sa-

lud, los datos proyectados por estos instrumentos son de fácil legibilidad y localización, de buena integridad y precisión, además permiten una rápida integración e interpretación de la información, siendo útiles en la generación de información para informes de gestión de la calidad.

Actualmente, hay gran interés mundial por crear grandes bases de datos con la participación de múltiples instituciones que trabajan con pacientes críticos. Este interés proviene, entre otros motivos, de comparar la evolución de los pacientes críticos en diferentes hospitales o grupos de hospitales, identificar las diferencias estructurales y funcionales entre los sitios con diferente rendimiento y conocer el comportamiento de ciertas enfermedades en grupos más grandes de pacientes. El uso de modelos matemáticos para predecir el pronóstico de los pacientes, en

términos de su posibilidad de sobrevivir o morir, ha permitido comparar los resultados esperados contra los reales y, de esta manera, conocer un aspecto del rendimiento clínico de un hospital en el grupo de pacientes críticos que se internan en las unidades de terapia intensiva. Igual que la mortalidad, hay otros parámetros que se usan con el propósito de evaluar el rendimiento de unidades. Estas tareas se facilitan al disponer de herramientas informáticas que automaticen los procedimientos y cálculos. Estas y otras razones han llevado al desarrollo de bases de datos multicéntricas, como en los Estados Unidos con: Project IMPACT (PI) (15) de la Sociedad Americana de Medicina Crítica, en el Reino Unido con Intensive Care National Audit and Research Centre—Case Mix (INARC) (11-13), en Australia y Nueva Zelanda con: ICON, en Holanda con: National Intensive Care Evaluation (NICE) (14), y en México con: BASUTI. Estas grandes bases de datos permiten obtener un perfil del paciente crítico, en distintos entornos, así como un análisis de los resultados individuales y por grupos de unidades con características similares, lo cual, en el caso de nuestro país, proporcionaría una información útil en cuanto a los aspectos administrativos y epidemiológicos.

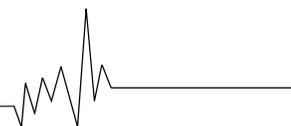
En la maximización de la calidad de los datos proyectados por estos medios electrónicos, juega un papel fundamental quien digita la información y cada cuanto se realiza este proceso. Teniendo en cuenta que generalmente la persona encargada de registrar los datos era un jefe de enfermería en un 51,02% y que en un 28,57% era realizado por un especialista a cargo de la unidad, se hace necesario capacitar a las personas encargadas de obtener la información y familiarizarlos con los datos que se están recopilando, para evitar al máximo errores durante este proceso (14). Además, para que no haya pérdidas de información y el volumen sea considerable, sería necesario que estos registros sean diligenciados diariamente.

Con respecto a las variables específicas que se propone debe tener la base datos, entre el 80% y 82% de los encuestados estuvieron de acuerdo en registrar el nombre del paciente, el teléfono de contacto y la ocupación, mientras que 92% estuvo de acuerdo en registrar la cedula de ciudadanía. El registro del nombre y la cédula resulta fundamental para la adecuada identificación del paciente, pero

cuidando que esta información sólo sea accesible al personal sanitario que atiende al paciente y al personal administrativo responsable. En caso de compartir información entre UCIs no es adecuado registrar estos datos y se propone la asignación de un código, que identifique la institución de la cual proviene, y el paciente, en particular. El registro de un teléfono de contacto es adecuado en caso de que por razones administrativas o académicas es preciso contactar posteriormente al paciente o a la familia para efectos de seguimiento o evolución de una patología dada.

Las variables clínica administrativas como: empresa prestadora de salud, fecha de ingreso y egreso, días de estancia, servicio de procedencia y condición de salida, en el presente estudio fueron aprobadas por más de 90% de los encuestados. La información obtenida con estas variables permite calcular indicadores de gestión útiles, en términos administrativos como giro-cama y porcentaje de ocupación. El registro de la condición de egreso del paciente incluye el registro de los pacientes dados de alta de la UCI vivos, los que fallecen antes de 48 horas y los que fallecen luego de 48 horas. Esta definición de tiempo de antes y después de 48 horas responde a la exigencia del Ministerio de Seguridad Social de Colombia acerca de reporte de mortalidad, teniendo en cuenta este periodo de tiempo. Igualmente, la mayoría de los encuestados estuvieron de acuerdo en registrar variables asociadas a eventos adversos, en general, e infecciones nosocomiales.

La definición de los diagnósticos a registrar es un punto importante a considerar: 88% de los encuestados estuvieron de acuerdo en registrar el nombre actualizado de la patología, mientras que 60% estuvieron de acuerdo en registrar la patología según definición de CIE – 10 y algunos consideraron importante registrar de las dos formas. Si bien es cierto que la forma correcta de registro de las patologías especialmente al momento de hacer reportes para entidades gubernamentales, es utilizando las definiciones de CIE-10, muchos diagnósticos de patologías frecuentes en pacientes críticos no tienen un buen equivalente en el listado del CIE-10, lo cual limita la utilización de este sistema. Lo mas adecuado sería realizar una lista de patologías que se deseen registrar en cada base de datos y tener las equivalencias





más parecidas en CIE-10, lo cual se facilita mucho con un instrumento sistematizado que puede registrar ambos tipos de diagnósticos y reportar las equivalencias programadas.

Finalmente, la mayoría de los encuestados estuvo de acuerdo en la utilización de algún predictor de gravedad, especialmente el APACHE II (98%), pero también se consideraron el TISS e indicadores específicos para patología cardiovascular, como el TIMI y el EuroScore.

Conclusión

El presente estudio ofrece una buena información acerca del estado actual del uso de bases de datos en los servicios de cuidados intensivos de nuestro país. La mayoría de los especialistas coordinadores de servicios de medicina crítica en nuestro país se interesa en registrar información acerca de los pacientes admitidos al servicio, pero gran parte de estos registros se realizan en medios físicos (libros), lo cual hace difícil la tabulación, registro y posterior búsqueda de la información para el análisis de la misma. Igualmente la mayoría de los intensivistas está dispuesta a compartir información entre UCIs y desea participar en la creación de una base de datos única nacional.

Con base en el resultado de esta encuesta se propone: primero, realizar por parte de la Asociación de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI), la estandarización de las variables que se deben registrar en una base de datos, para poder tener una información uniforme y comparable entre servicios; segundo, el diseño e implementación de una base de datos electrónica, única nacional, útil para todos los servicios adscritos a la AMCI, que permita obtener información útil a nivel local y poder crear una base de datos nacional multicéntrica.

Referencias

1. Haux R. Health information systems past, present, future. *Int J Med Inform* 2006; 75: 268-81.
2. Apkon M, Singhaviranon P. Impact of an electronic information system on physician workflow and data collection in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001; 27:122-30.
3. Minda S, Brundage DJ. Time differences in handwritten and computer documentation of nursing assessment. *Comput Nurs* 1994; 12:277-9.
4. Bernwick DM, Winickoff DE. The truth about doctors. handwriting: a prospective study. *Br Med J* 1996; 313: 277-9.
5. Kozak EA, Dittus RS, Smith WR, Fitzgerald JF. Deciphering the physician note. *J Gen Intern Med Langfeld CD* 1994; 9:52-4.
6. Witt DJ. Transcription services in the ED. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 34-6.
7. Winslow EH, Nestor VA, Davidoff SK, et al. Legibility and completeness of physician handwritten medication orders. *Heart Lung* 1997; 26:158-64.
8. Tang PC, Larosa MP, Gorden SM. Use of computer-based records, completeness of documentation, and appropriateness of documented clinical decisions. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 245-51.
9. Berg M, Langenberg C, Berg I, Kwakkernaat J. Considerations for sociotechnical design: experiences with an electronic patient record in a clinical context. *Int J Med Inform* 1998; 52: 243-51.
10. Cowen JS, Matchett SC. The clinical management database. *Comput Appl Crit Care Med* 1999; 15: 481-97.
11. Harrison DA, Brady AR, Rowan K. Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Critical Care* 2004; 8: R99-R111.
12. Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC). ICNARC Case Mix Programme Dataset Specification, version 2.0. London: ICNARC; 1997.
13. ICNARC — Adhoc Reports [<http://www.icnarc.org/rptindex.php>]
14. Arts DG, Bosman RJ, De Jonge E, Joore, JC, De Keizer NF. Training in data definitions improves quality of intensive care data. *Crit Care* 2003; 7: 179-84.
15. Cook S, Visscher W, Hobbs C, Williams R. Project IMPACT: Results from a Pilot Validity Study of a New Observational Database. *Crit Care Med* 2002; 30(12): 2765-70.
16. Black N, Payne M. Directory of clinical databases: improving and promoting their use. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 348-52.
17. Black NA, Raine R, Goldfrad C, Rowan K. High-quality clinical databases: breaking down barriers. *Lancet* 1999; 353: 1205-6.
18. Ministerio de la Protección Social. Resolución número 1446 8 de mayo del 2006.
19. Black N. Influence of patient gender on admission to intensive care. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 418-23.
20. Wunsch H, Mapstone J, Brady T, Hanks R, Rowan K. Hospital mortality associated with day and time of admission to intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 895-901.
21. Goldfrad C, Rowan K. Consequences of discharges from intensive care at night. *Lancet* 2000; 355: 1138-42.
22. Dennis RJ, Pérez A, Rowan K, Londoño D, et al. Factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos en cuidados intensivos en Colombia. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(3): 117-22.
23. Ryan J, Daley J, Reback L, Welage S, Frederick B. Prevention of stress ulceration: Current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32: 2008-13.



Anexo A. Formato de encuesta


DIAGNÓSTICO DE USO DE BASES DE DATOS DE PACIENTES ADMITIDOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE COLOMBIA v. 1.0 (RC2)
1.- INFORMACION REFERENTE A LA UNIDAD ENCUESTADA:
1. Coordinador:

2. Institución de salud:

3. Tipo de UCI

- Polivalente
 Médica
 Quirúrgica
 Coronaria
 Neurológica

4. Número de camas:

2.- INFORMACIÓN REFERENTE AL USO DE BASES DE DATOS:

Por favor, indíquenos el número de encuestas y la cantidad de encuestados que tiene previstos este año.

1. ¿Cuenta el servicio de UCI con base de datos de pacientes admitidos?

- Si
 No

2. Esta base de datos se lleva:

- En un libro (Cuaderno)
 Programa de computador general (Excel, acces de Microsoft).
 Programa de computador diseñado específicamente.
 Otro (Por favor especifique).

3. ¿Cuánto tiempo tiene la información?

- 0 a 1 año
 1 a 2 años
 2 a 3 años
 3 a 4 años
 4 a 5 años
 Más de 5 años

4. ¿Con qué frecuencia se llena la información de la base de datos?:

- Diariamente
 Cada 2 a 3 días
 Semanalmente
 Mensualmente

5. Quién llena la información de la base de datos:

- Un especialista a cargo de la unidad
 Un jefe de enfermería
 Un auxiliar de enfermería
 Un médico de planta
 Un residente o interno en rotación
 Secretaria

6. ¿Desea usted participar en un programa nacional de implementación de una base de datos única en unidades de Cuidado Intensivo?

- Si
 No

7. ¿Está dispuesto a compartir información de su base de datos particular para la implementación de una base de datos multicéntrica en Colombia?

- Si
 No

3.- INFORMACIÓN REFERENTE A LAS VARIABLES UTILIZADAS EN LA BASE DE DATOS:

De los siguientes grupos de variables, ¿Cuál considera usted que debería tener una base de datos?

1. Datos de identificación

- Nombre del paciente
 Cédula o documento de identificación del paciente
 Teléfono de contacto
 Ocupación

2. Clínico-administrativas

- Empresa o institución prestadora de salud
 Fecha y hora de ingreso
 Servicio de ingreso (urgencias, hospitalización, sala de cirugía, remitido de otra institución).
 Diagnóstico de ingreso
 Fecha y hora de egreso
 Días de estancia
 Debe contener esta base información sobre infecciones noocomiales
 Debe contener información sobre días de exposición a dispositivos (vía cerentral, sonda Foley, tubo orotraqueal)
 Información acerca de eventos adversos:
 Estado de egreso (vivo, fallece menos de 48 horas, fallece más de 48 horas).

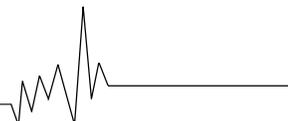
3. Clasificación del diagnóstico:

- Nombre acutalizado de la patología
 Nombre según CIE-10
 Otro (Por favor especifique)

4. Indicador de severidad:

- APACHE II
 TISS
 Otro (Por favor especifique)

5. ¿Qué otra información considera usted debe contener la base de datos?





Caracterización de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL 10), TNF y PCR, en pacientes en diferentes estadios de la sepsis en cuidados intensivos, en una institución de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de Barranquilla - 2008

Characterization of interleukins (IL-1, IL-6, IL-8, IL10), TNF and CRP in patients with different stages of sepsis in the intensive care unit of a fourth-level healthcare institution of Barranquilla, Colombia, 2008

Ruben Darío Camargo⁽¹⁾; Marly Ríos⁽¹⁾; Adriana Marín⁽¹⁾; Rousvelt Vargas⁽¹⁾; Alejandra Rúa⁽¹⁾; Kevin Peñaranda⁽¹⁾; Álvaro Viñas⁽¹⁾

Resumen

Introducción: las citoquinas son péptidos mediadores que regulan la amplitud y duración de la respuesta inflamatoria del huésped. Algunas han sido implicadas en la fisiopatología de la sepsis, de ellas: TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL 10, desempeñan un rol importante en los diferentes estadios de la sepsis.

Objetivo: describir los niveles de interleucinas que actúan en la respuesta inflamatoria, en pacientes con síndrome séptico, en sus diferentes estadios.

Material y método: estudio descriptivo, transversal, llevado a cabo en la UCI de una institución de cuarto nivel de complejidad. Se incluyeron 42 pacientes con sepsis, mayores de 15 años, con infección sospechosa o declarada, en los cuales, previo consentimiento informado, se tomó una muestra de sangre para: PCR e interleucinas TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10. Se estudiaron los promedios de interleucinas, ajustándolos por edad, sexo, tipo de sepsis, y germen detectado. Se determinó la significancia estadística, a través de las pruebas de Barlett y Kruskal Wallis.

Resultados: de 42 pacientes, 64,2% tenían sepsis, 19,0% sepsis severa, 7,1% choque séptico, 7,1% SIRS y 2,3% falla orgánica múltiple. La mortalidad fue de 28,5%. No se observaron diferencias signifi-

Abstract

Introduction: Cytokines are peptides that function as mediators that regulate the amplitude and duration of the host's inflammatory response. Some cytokines have been implicated in the pathophysiology of sepsis. Among these cytokines are TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, and IL10, all of which play an important role in the different stages of sepsis.

Aim: To describe the levels of interleukins involved in the inflammatory response of patients with septic syndrome in its various stages.

Methodology: This descriptive, cross-sectional study was conducted at the intensive care unit of a fourth-level healthcare institution. It enrolled 42 patients who met the following criteria: 15 years of age or more, with suspected or declared infection, with positive cultures, who were at any stage of sepsis: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, septic shock, or multiple organ failure. All patients who met the inclusion criteria were evaluated, and, after the family's consent was obtained, blood samples were taken in order to measure the levels of C-reactive protein (CRP) and the following cytokines: TNF, IL-1, IL-6, IL-8, and IL-10. These measurements were carried out once. Average levels of interleukins were studied after adjustment according

(1) Grupo de Investigación en Infecciones, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Grupo de Investigación en Infecciones, Clínica General del Norte. Calle 70 No. 48-38; teléfono: (095) 3600280, 3564455 ext. 1248; telefax: (095) 3582160. Barranquilla, Colombia. rcamargo@metrotel.net.co

Recibido: 25/05/2009.
Aceptado: 02/06/2009.



cativas por edad, sexo, tipo de sepsis, y tipo de germen ($p > 0,05$). Los promedios de IL1 e IL6 fueron mayores en los fallecidos ($p < 0,05$), y TNF- α fue menor en este grupo ($n = 12$) ($p < 0,05$)

Conclusión: caracterizar a los pacientes en los diferentes estadios de sepsis con marcadores como citocinas, permite saber mejor el momento de actuación terapéutica temprana y rápida para disminuir la mortalidad por sepsis.

Palabras clave: sepsis, cuidados intensivos, interleucinas.

to age, sex, type of sepsis and pathogenic germ involved. Statistical significance was determined by way of the Bartlett and Kruskal-Wallis tests.

Results: Of the 42 patients enrolled, 64.2% were diagnosed with sepsis, 19.0% with severe sepsis and 7.1% with septic shock. 7.1% were diagnosed with SIRS and 2.3% with multiple organ failure. Mortality was 28.5%. There were not statistical differences with regard to age, sex, or microorganisms ($p < 0,05$). The values of IL-1 and IL-6 were highest in patients who died, and the highest values of TNF were found in patients who survived ($p > 0,05$).

Conclusion: Clinical diagnosis is important in patients with sepsis. Characterization of patients at different stages of sepsis with markers such as cytokines allows clinicians to better determine the moment for early and rapid therapeutic intervention, in order to reduce the mortality of sepsis.

Key words: cytokines, sepsis, intensive care.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 117-130.

Introducción

La sepsis es causa de muerte y alto costos en las unidades de cuidados intensivos. Datos epidemiológicos recientes muestran que la sepsis es la tercera causa de muerte, después de la enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio en Alemania. A nivel mundial, anualmente afecta a un millón y medio de habitantes, siendo la incidencia anual en Estados Unidos de 750,000 (1).

Los síntomas iniciales de la sepsis son inespecíficos (fiebre o leucocitosis). Síntomas más específicos como hipotensión y acidosis metabólica, frecuentemente indican progresión a disfunción orgánica (sepsis severa) asociada con un incremento en la mortalidad de 35% a 70% (2).

En el caso particular de una Infección importante, la respuesta, es dada por la primera línea defensiva de componentes inmunológicos atacados por el agresor bacteriano y sus endo o exotoxinas. Esta línea, está constituida por el sistema monocito/macrófago, leucocitos PMN y linfocitos, los que responden al estímulo con la producción de un gran espectro de

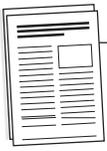
mediadores endógenos inflamatorios (citocinas) los que, dependiendo de su actividad y dirección tendrán los efectos benéficos esperados de destruir a las bacterias y reparar los daños.

En el caso de patógenos bacterianos, la fisiopatología es iniciada por los componentes de la membrana externa de las bacterias Gram negativas (endotoxinas) o de las bacterias Gram positivas (exotoxinas), capaces de unirse por intermedio de una proteína transportadora al receptor CD14, en la superficie de los monocitos, activándolos.

Sin embargo y desafortunadamente, esta respuesta de mediadores se establece de manera exagerada y no controlada y termina por autoagredir y lesionar al endotelio vascular, alterando su funcionalidad, produciendo vasodilatación y modificando su permeabilidad, tanto en los endotelios locales, como (lo que es grave), en los lejanos, de una manera generalizada (SIRS).

Como resultado de esta activación, los monocitos secretan multitud de mediadores pro-inflamatorios





(citocinas) como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1) y la Interleucina-6 (IL-6), que tienen efectos lesionales directos sobre la superficie endotelial vascular. Algunas de estas citocinas (selectivas e integrinas) promueven la adherencia y penetración de los leucocitos al endotelio, y trasmigración en el sitio donde fagocitan y matan a las bacterias, a la vez que inducen la producción de proteasas y radicales libres (O_2), metabolitos del ácido araquidónico, como tromboxano A₂, prostaciclina y PG-E₂, y, finalmente, entre otras acciones, al secretar tanto el Mmncito, como el endotelio lesionado, factor tisular, desencadenan la cascada de la coagulación .

Las acciones de las citocinas y derivados descritos, explican muchos de los signos y síntomas asociados con SIRS, como fiebre, taquicardia, taquipnea, anomalías de la ventilación-perfusión y acidosis láctica.

Simultáneamente, citocinas contrarreguladoras, anti-inflamatorias, como la interleucina-10 y la IL-4, ofrecen un mecanismo compensador, modulador de estas acciones pro-inflamatorias y desencadenantes de la coagulación, el que por un lado, inhibe al TNF- α , a la IL-6, a los linfocitos T y a la función de los macrófagos y, por otro, promueve la acción de los reactantes de fase aguda y de las inmunoglobulinas.

Tiene lugar entonces la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Dependiendo de la intensidad del inoculo y de las condiciones inmunológicas propias, el daño puede ser controlado o bien, evolucionar a grados mayores de gravedad como son Sepsis Severa, choque séptico y falla orgánica múltiple (FOM).

Marco teórico

Con respecto a las interleucinas, el lipopolisacárido (LPS) o los residuos de manosa desencadenan la primera reacción inflamatoria a expensas de la activación de los macrófagos, célula primaria de la inmunidad innata. Son muchas las funciones inmunológicas de estas células y una de las más importantes es la secreción de las dos primeras citocinas que inician la cascada pro inflamatoria: TNF- α e IL-1 β .

El TNF-alfa es el principal mediador en la sepsis, particularmente en el choque séptico y en la sepsis letal, desempeñando un papel central en el inicio de

la respuesta inflamatoria(3). Producido fundamentalmente por macrófagos, el TNF-alfa ejerce efectos estimulantes sobre la función de los polimorfonucleares tales como la fagocitosis, adhesión, de granulación y producción de especies reactivas del oxígeno (4). El TNF-alfa y el TNF-beta (linfotóxina-alfa) se encuentran relacionados con la inflamación y la respuesta celular inmune. El TNF-alfa es una citocina que afecta la proliferación, diferenciación y funciones de cada tipo celular relacionado con la respuesta inmune. Muchas de las bioactividades del TNF-alfa son compartidas con otras citocinas particularmente con la IL-1 (5). El TNF-alfa y otros miembros de la superfamilia son los mediadores inflamatorios que se disparan más rápido en la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial y en la iniciación de la necrosis y la apoptosis (6).

En algunos tipos de sepsis—por ejemplo en la meningococcemia—los niveles circulantes de TNF-alfa son altos y se correlacionan con la mortalidad (7). Los valores de TNF-alfa en algunos estudios estuvieron incrementados en pacientes con pronóstico fatal y esto se correlacionó de forma inversa con la supervivencia (8). La elevación persistente de TNF-alfa después de 12 horas, en pacientes con falla multiorgánica sugiere una relación entre los niveles de TNF-alfa y la disfunción orgánica, aunque los niveles de TNF-alfa no son considerados por algunos autores un buen predictor de mortalidad. Se reportan niveles más altos de TNF-alfa, IL-1 beta y de IL-6 en el plasma de pacientes sépticos en UCI (9). Aunque ni el TNF-alfa ni la IL-6 son considerados específicos de infección, concentraciones elevadas de ellos han sido encontrados en pacientes con choque séptico al compararlos con choque no séptico (10).

Se comparte el criterio de la mayoría de los autores según el cual en la sepsis, la medición de los niveles sostenidos de citocinas proinflamatorias plasmáticas tales como TNF-alfa y IL-6, más que sus concentraciones pico, identifican aquellos pacientes que desarrollan disfunción orgánica y muerte (11).

Interleucina-1 (IL-1)

La IL-1 es una citocina multifuncional que puede ejercer sus efectos sobre casi todos los tipos celulares. La IL-1 es la designación para 2 polipéptidos (IL-1 alfa y IL-1 beta), cada uno codificado por un gen



diferente del cromosoma 2. Aunque mayormente la IL-1 alfa permanece en el citosol de las células, la IL-1 beta es el tipo predominante de IL-1 que puede ser detectada en el ambiente extracelular, durante la enfermedad. La IL-1 ha sido reconocida como un importante mediador en el choque séptico y la administración de ella en babuinos y humanos reproduce los rasgos principales de la sepsis. El comportamiento de este mediador es similar al descrito en el apartado anterior para el TNF alfa.

Interleucina-6 (IL-6) / interleucina-8 (IL-8)

La IL-6 puede ser inducida por el TNF-alfa y la IL-1. Este mediador induce la síntesis de reactantes de fase aguda y estimula el crecimiento de células T activadas; además, conjuntamente con la IL-10 y la IL-1, constituyen potentes inhibidores de la producción de TNF-alfa por las células mononucleares periféricas (1). Al ser una citocina dual, pero con efectos antiinflamatorios, sus niveles estarán incrementados en un estado de respuesta compensadora antiinflamatoria (CARS) (12). La IL-6 es producida por una gran variedad de tipos celulares y se ha relacionado con diversas funciones, incluyendo la respuesta inmune, la producción hepática de reactantes de fase aguda, mediación de la fiebre y proliferación de progenitores hematopoyéticos (13).

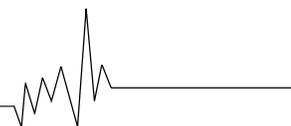
El Geneva Sepsis Network encontró que la IL-6 y la IL-8 no mostraron un patrón típico en pacientes sépticos. Obtuvieron valores elevados de estos mediadores durante los primeros 8 días del comienzo de la sepsis, así como estos se mantuvieron en los sobrevivientes, siendo el mejor predictor de mortalidad relacionada con sepsis al ingreso la IL-6 (14). Los niveles persistentemente elevados de IL-6 en plasma y no los valores picos son considerados predictores de mal pronóstico en los pacientes con choque séptico. Los niveles aumentados de IL-6 plasmáticos en los pacientes con sepsis y choque séptico se correlacionan con la severidad del choque, así como un incremento de los niveles séricos de IL-6 durante la sepsis está asociado con una incidencia aumentada de choque y un peor pronóstico (15). Algunos autores sugieren que la monitorización de los niveles de IL-6 podría ser un predictor de mortalidad, porque los niveles de IL-6 se correlacionan mejor con el pronóstico.

La IL-6 parece ser el mejor parámetro para evaluar la severidad de la sepsis, se produce tan precoz como 2-4 horas después del inicio de la respuesta inflamatoria. La IL-6 ha sido objeto de numerosas investigaciones en el último tiempo, en parte debido a la disponibilidad de kits comerciales, pero sobre todo debido a que es más fácilmente detectable que las otras citocinas y persiste elevada por períodos más largos de tiempo. En el trabajo de Dougnac y cols. (16) los niveles séricos de IL-6 fueron significativamente más altos en el grupo de no sobrevivientes, permaneciendo elevados durante todo el período estudiado, constatando, además, el hallazgo de una estrecha y significativa correlación entre los niveles séricos de IL-6 y el número de órganos en disfunción, así como la severidad de la misma. Reinhart y cols. (17) demostraron que los pacientes sépticos con IL-6 >1000 pg/ml tuvieron una mortalidad de un 56%, comparado con 40% para aquellos por debajo de ese nivel. Igualmente, Wunder y cols., (18) comprobaron que los valores de IL-6 más elevados se obtuvieron en los que no sobrevivieron en comparación con los sobrevivientes, comportándose así en todos los días del estudio, aunque sin significación estadística (quizás atribuido al limitado número de pacientes en el estudio).

Interleucina-10 (IL-10)

La IL-10 es una importante citocina antiinflamatoria y es una de las más potentes que se producen. Esta citocina es una proteína de 35 kDa, producida por la subpoblación Th-2 de las células CD-4, células B, monocitos, queratinocitos y células del epitelio bronquial. La IL-10 inhibe la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, la síntesis de óxido nítrico y la translocación de NF-kB después de estimulación con lipopolisacáridos, causando una contrarregulación de receptores de TNF-alfa.

Los niveles de plasma de IL-10 han mostrado ser significativamente mayores en pacientes con choque séptico que en pacientes septicémicos sin choque. En algunos estudios se ha confirmado la propuesta de la IL-10 como marcador precoz de severidad, estando, además, incrementados sus valores en pacientes con pancreatitis aguda severa y letal, así como en complicaciones sépticas, falla renal y pulmonar. Hynninen y cols. (19) detectaron en pacientes con





sepsis niveles de IL-10 significativamente mayores entre quienes fallecieron, con respecto a los sobrevivientes. En pacientes con sepsis severa la sobreproducción de la citocina antiinflamatoria IL-10 se describe como el principal predictor de severidad y de pronóstico fatal (20); Loisa y cols. (21) no pudieron demostrar una sobreproducción de IL-10 en pacientes con fallo multiorgánico con sepsis severa, pero encontraron en estos pacientes que los niveles de IL-10 permanecían elevados.

El papel de la IL-10 en el contexto de citocinas pro y antiinflamatorias no está claro, aunque se considera como una de las citocinas protectoras más importantes en la inflamación.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado, aunque otras células, incluyendo los macrófagos alveolares, pueden sintetizarla. Las concentraciones plasmáticas son normales con valores menores de 10 mg/l, aumentando sus niveles después de trauma, inflamación y otros estímulos que se relacionan con daño tisular. Las infecciones bacterianas son un estímulo potente, que produce una rápida elevación de los niveles de PCR en unas pocas horas (22). Se considera que la IL-6 es el principal mediador que estimula la producción de PCR, pero otras citocinas como la IL-1 y el TNF-alfa también lo son. Los cambios en los niveles plasmáticos de PCR pueden ser útiles en el diagnóstico de la infección (23) y en el pronóstico, indicando la caída de sus niveles plasmáticos la resolución de la infección (24). La vida media corta, de aproximadamente 19 horas, la hace una herramienta útil en la monitorización del seguimiento de la respuesta inflamatoria, la infección y la terapéutica antibiótica. Además, las pruebas de laboratorio para PCR son menos costosas que las mediciones de citocinas y están más disponibles (25).

Niveles de PCR >50 mg/l son altamente sugestivos de sepsis. Sin embargo, es necesario precisar que no está claro cuál es el punto de corte en una población de pacientes provenientes de una unidad de cuidados intensivos, ya que esto aún no ha sido propuesto.

En contraste con la mayoría de las proteínas de fase aguda, las cuales sufren variaciones amplias en sus

niveles plasmáticos (dependiendo de índices de síntesis, consumo y catabolismo), la vida media plasmática de la PCR se mantiene casi constante, por consiguiente sus niveles plasmáticos están determinados exclusivamente por su índice de síntesis, reflejando sus valores la presencia y magnitud de la enfermedad (26).

Algunos trabajos han relacionado el número de órganos en falla de los pacientes sépticos con la severidad de la condición clínica y con la intensidad del estímulo inflamatorio, encontrando una relación moderada entre los niveles de PCR y el número de órganos en falla. La concentración plasmática de PCR parece reflejar la magnitud del estímulo inflamatorio y la severidad de la sepsis.

Valores aislados de PCR pueden ser útiles en el diagnóstico de la sepsis. Sin embargo, en la práctica clínica su mayor utilidad está relacionada con mediciones seriadas (en orden de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente) y no en mediciones aisladas y/o absolutas (27).

Metodología

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos de una institución de alta complejidad de la ciudad de Barranquilla, Colombia, en el que se estudiaron 42 sujetos con sepsis, que reunían los criterios de acuerdo a las definiciones vigentes desde 1992 ASCM/CCPC, utilizadas en la literatura universal para caracterizar clínicamente, a un paciente con sepsis. Los pacientes que ingresaron al estudio fueron tomados de microbiología por cultivos reportados en el laboratorio y de unidad de cuidados intensivos u hospitalización al ser notificados al Comité de Infecciones.

La inclusión de pacientes tuvo lugar entre los meses de enero a diciembre de 2008. Se incluyeron pacientes que reunieran los siguientes criterios:

1. Mayores de 15 años.
2. Infección sospechosa o declarada
3. Con cultivos
4. Encontrados en cualquiera de los estadios de sepsis: SIRS, sepsis, sepsis severa, choque séptico.



No se incluyeron:

1. Pacientes cuyos familiares no aceptasen la toma de las muestras
2. Pacientes trasplantados
3. Diabetes mellitus.
4. Cáncer de cualquier etiología
5. Pacientes con enfermedades autoinmunes
6. Pacientes con hepatitis
7. Infección por parásitos

Una vez detectados los pacientes, se realizó visita para evaluarlos y clasificarlos de acuerdo al estadio de la sepsis. Se realizó entrevista con los familiares y se solicitó la autorización para la toma de la muestra. A los pacientes cuyos familiares dieron el consentimiento, se les realizó evaluación clínica completa, de signos vitales, cuadro hemático completo, PCR e Interleucinas (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, ITL-10). Estas mediciones se realizaron en una soloaocasión a cada paciente.

Los costos relacionados con las muestras de citocinas en el presente estudio fueron asumidos por Laboratorios Velez-lab en apoyo al proyecto.

Se clasificó al paciente con SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), si cumplía tres o más de los siguientes criterios:

1. Fiebre o hipotermia: temperatura \geq de 38°C o \leq de 36°C.
2. Taquicardia: frecuencia cardiaca \geq de 90/min.
3. Taquipnea: frecuencia respiratoria \geq de 20/min o PaCO₂ < de 32.
4. Conteo de leucocitos: \geq de 12.000 o \leq de 4.000 o > 10% de «bandas», en la cuenta diferencial.

Se consideró «sepsis» como, síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica a la infección, documentada por hemocultivo o por evidencia clínica de un foco séptico y «sepsis severa», a aquella acompañada de:

1. Disfunción orgánica,
2. Hipotensión e
3. Hipoperfusión
4. Alteraciones en la coagulación.

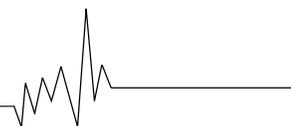
Choque séptico: sepsis severa que se acompaña de hipotensión refractaria a la correcta reposición de volúmenes, a lo que se agregan los siguientes criterios:

1. Infección bacteriana documentada o evidencia clínica de ella.
2. Tensión arterial sistólica >de 90mm/Hg.
3. Requerimiento de drogas vasoactivas durante más de 12 horas.
4. Fiebre (>38 °C) o hipotermia (>36°C).
5. Oliguria.
6. Leucocitosis de >15,000 o leucopenia de < 4,000.
7. Presencia de marcadores biológicos de la infección (PCR)

Se consideró al paciente en «falla orgánica múltiple» (FOM), en el caso de bloqueo funcional completo de uno o más órganos o sistemas, inducido por sepsis.

La información de cada sujeto fue consignada en un formulario diseñado para tal fin, en el cual se anotaron datos personales del sujeto, como edad, sexo, etc., y datos clínicos, que son presentados en los resultados. Una vez recogida la información, se procesó en el Programa Microsoft Excel 2007 y una vez en este programa, la información fue migrada a Epiinfo 3.3.4, en donde se llevó a cabo el análisis estadístico correspondiente.

Para el análisis de resultados, se llevó a cabo análisis de varianzas (ANOVA), para comparar los promedios y varianzas de los valores de interleucinas según edad, prueba t según sexo, la prueba de Barlett, para determinar diferencias significativas entre las varianzas, y prueba de Kruskal Wallis, para comparar los promedios, bajo una $p < 0,05$.





Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2008 se revisaron los pacientes que clínicamente tenían manifestaciones de sepsis, en cualquiera de sus estadios, y con microorganismo detectado en el laboratorio de microbiología

Durante este periodo tuvieron los criterios de ingreso al estudio 42 pacientes, de los cuales 12 (28,5%) fallecieron y 30 (71,5%) sobrevivieron, siendo 23 (57,7%) de sexo masculino y 19 (45,2%) de sexo femenino. Los rangos de edad tomados fueron menores de 40 y mayores de 40 años de edad.

De los pacientes estudiados en cuidados intensivos el APACHE II promedio fue de 18 puntos, los que fallecieron lo tuvieron mayor a 23 puntos.

Se encontró que los promedios de IL-1B, según edad y sexo, fueron muy similares entre las categorías, cercanos a 5 en todos los casos, no así los valores de IL-6, IL-10, IL-8, IL-10, TNF y PCR, los cuales, según

edad, mostraron cierta tendencia a ser mayores en los grupos de menor edad; sin embargo, sólo el promedio de TNF mostró ser significativamente mayor ($p < 0,05$) (Gráfica 1, Tabla 1) en el grupo de personas menores de 40 años, que en las demás categorías; en el resto de parámetros las diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$) según la edad.

En cuanto al sexo, todos los promedios de interleucinas fueron superiores en el sexo femenino, pero con diferencias no tan amplias, no así los valores de TNF y PCR, que fueron sustancialmente mayores en los varones (Gráfica 2), pero ninguna de estas diferencias resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Vale la pena aclarar que para la prueba X² de Barlett, se excluyó el sujeto con falla orgánica múltiple, debido que al ser uno sólo, no se encontró variabilidad por esta variable, sino que tuvo valores únicos. Los valores de IL-1B no tuvieron mayor variación de acuerdo con el estadio de sepsis y esto es porque en casi todos los sujetos el valor fue cercano a 5.

Tabla 1. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según edad y sexo, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

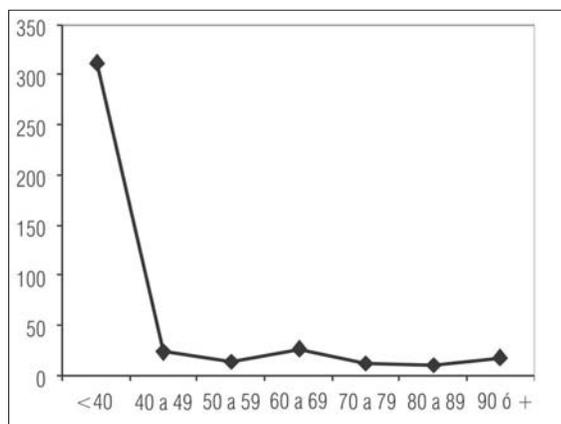
| Edad | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
|----------------|--------|------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|--------|-------|
| | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± |
| < de 40 (n=3) | 5,00 | 0,00 | 65,27 | 34,04 | 136,33 | 208,44 | 9,83 | 3,65 | 311,61 | 520,85 | 25,27 | 20,06 |
| 40 a 49 (n=5) | 5,00 | 0,00 | 75,96 | 87,54 | 194,96 | 223,95 | 9,66 | 8,46 | 23,48 | 20,85 | 17,16 | 11,26 |
| 50 a 59 (n=11) | 5,00 | 0,00 | 42,31 | 79,38 | 17,62 | 9,81 | 8,66 | 8,34 | 13,91 | 11,63 | 14,55 | 7,98 |
| 60 a 69 (n=7) | 5,13 | 0,34 | 38,78 | 49,28 | 74,40 | 88,50 | 7,19 | 4,40 | 26,26 | 26,54 | 19,36 | 7,46 |
| 70 a 79 (n=5) | 5,00 | 0,00 | 39,76 | 25,13 | 25,94 | 18,80 | 6,01 | 1,53 | 12,20 | 4,28 | 12,90 | 5,89 |
| 80 a 89 (n=7) | 5,00 | 0,00 | 19,92 | 13,67 | 64,14 | 95,35 | 5,12 | 0,31 | 10,98 | 6,47 | 13,60 | 6,44 |
| 90 ó más (n=4) | 5,80 | 1,60 | 296,45 | 418,20 | 83,93 | 131,57 | 6,55 | 3,10 | 17,22 | 8,96 | 16,80 | 6,12 |
| Prueba F | 1,5850 | | 2,2141 | | 1,7392 | | 0,5503 | | 2,5768 | | 0,9513 | |
| Valor de p | 0,1807 | | 0,0648 | | 0,1409 | | 0,7663 | | 0,0357 | | 0,4718 | |

| Sexo | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
|------------------|--------|------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|--------|------|
| | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± |
| Masculino (n=23) | 5,04 | 0,19 | 41,30 | 60,68 | 64,99 | 114,45 | 6,86 | 4,14 | 55,94 | 187,60 | 17,37 | 9,92 |
| Femenino (n=19) | 5,17 | 0,73 | 99,29 | 206,21 | 79,89 | 125,84 | 8,30 | 6,97 | 16,28 | 12,83 | 14,98 | 7,50 |
| Prueba t | 0,8149 | | 1,2859 | | 0,4015 | | 0,8267 | | 0,9178 | | 0,8618 | |
| Valor de p | 0,4199 | | 0,2059 | | 0,6902 | | 0,4133 | | 0,3642 | | 0,3939 | |

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2008

Valores de referencia del estudio para cada Interleucinas: IL-1B 5,0 pg/ml; IL-6 3,40 pg/ml; IL-8 62,0 ng/ml; IL-10 1,8 pg/ml; TNF 8,1 pg/ml; PCR 1,0 mg/dl





Gráfica 1. Promedios de los valores de TNF según edad, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos. 2008.

Fuente: Tabla 1.

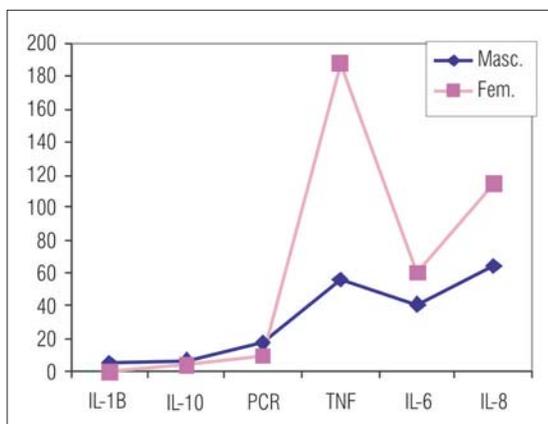
Con respecto a la PCR, y el estadio de sepsis, se observó un aumento progresivo de la PCR (Gráfica 3) conforme el estadio de sepsis fuera mayor, si bien la diferencia entre los promedios no resultó estadísticamente significativa ($p > 0,05$), lo cual no le resta importancia a este aumento progresivo de este indicador trazador del proceso inflamatorio.

Para el TNF, la tendencia fue hacia el descenso, conforme se avanzara en el estadio de sepsis, no así para la IL-6, que mostró un aumento considerablemente amplio en los sujetos con SIRS. Por su parte, el mayor promedio para la IL-8 estuvo en los pacientes con choque séptico, mientras que la IL-10 tuvo su pico máximo en los sujetos con sepsis severa ($p < 0,05$).

En cuanto al hecho de detectar un germen, en cuatro casos el resultado del cultivo fue negativo y el promedio de IL-6 fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en estos sujetos, con respecto a los casos en que se aisló un agente causal; en cambio, el TNF fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en el primer grupo.

De otra parte, los valores de IL-6, IL-8 y TNF fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en los sujetos en los que se aisló germen Gram negativo positivo y en el resto de determinaciones los promedios fueron similares para Gram negativos y Gram positivos (Tabla 3, Gráficas 4 y 5).

El promedio de IL-8 fue significativamente mayor en los sujetos en los cuales se demostró la presencia de *A. Baumannii* y *Serratia*, como agentes causales



Gráfica 2. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según sexo, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

Fuente: Tabla 1.

Gram negativos, y en IL10 *Pseudomonas aeruginosa*, seguido por *A. baumannii*; en cambio, para el TNF con una diferencia amplia *K. pneumoniae* tuvo el promedio más alto; en estos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 3, Gráfica 6).

Los valores de IL-1B, que en las comparaciones previas no habían resultado con diferencias significativas en cuanto a sus promedios, según las categorías expuestas en las tabla previas, para el caso de la mortalidad, sí mostró un valor superior estadísticamente significativo para los que fallecieron finalmente ($p < 0,05$), y en las demás categorías las diferencias entre los que fallecieron y no fallecieron no resultaron significativas.

Los valores de interleucinas entre vivos y fallecidos, mostraron a la IL-6 y IL-8 elevadas, siendo mayores los valores de IL-8 en los pacientes que fallecieron. El TNF mostró niveles más altos en los pacientes que sobrevivieron, en relación a los que fallecieron (Tabla 4, Gráfica 7).

La PCR mostró valores constantes similares en los diferentes estadios de la sepsis, altos con relación a su referencia. La IL-10 como citocina antiinflamatoria, mantuvo igualmente valores constantes y similares en los diferentes estadios de la sepsis

Los pacientes que fallecieron tuvieron el índice predictor de morbilidad APACHE II promedio de 23 puntos, mientras que los pacientes que sobrevivieron tuvieron puntuaciones promedio de 13 puntos (Gráfica 8).



Comentario

La expresión inicial de citocinas y su disminución durante la evolución de la sepsis, obedece a la presencia de agentes anti-citocinas proinflamatorias en horas y días iniciales del proceso inflamatorio, haciendo que los niveles séricos disminuyan en el tiempo. La IL-6 muestra estar elevada en el proceso inicial de SIRS, mostrando su mayor pico; la interleucina IL-8 encontró su mayor pico en los pacientes con choque séptico con compromiso sistémico. Las citocinas se expresan en las primeras horas y días del proceso inflamatorio y valores de interleucina antiinflamatoria (IL-10) son la expresión a una respuesta de menos daño.

En el estudio, los valores de interleucinas muestran variación de acuerdo a la toxina bacteriana entre gérmenes Gram (-) y Gram (+). La endotoxina de la

bacteria Gram (-) mostró tener una mayor respuesta proinflamatoria a interleucinas IL-6, IL-8 y TNF. Dentro de estas bacterias Gram negativas, se encontraron cambios significativos entre *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y los valores de las Interleuquinas y su asociación con la mortalidad.

Situación diferente fue la encontrada en los resultados con la evolución de los gérmenes Gram(+).

El estudio del comportamiento de las citocinas en pacientes con sepsis en sus diferentes estadios (27), permite establecer evolución, mortalidad y comportamiento de las citocinas ante microorganismos Gram negativos y positivos.

Se requieren estudios dinámicos, con varias mediciones, en estos pacientes que permitan establecer diferencias en el manejo del paciente séptico, defi-

Tabla 2. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según estadio de sepsis, germen detectado y tipo de germen (Gram \pm), en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

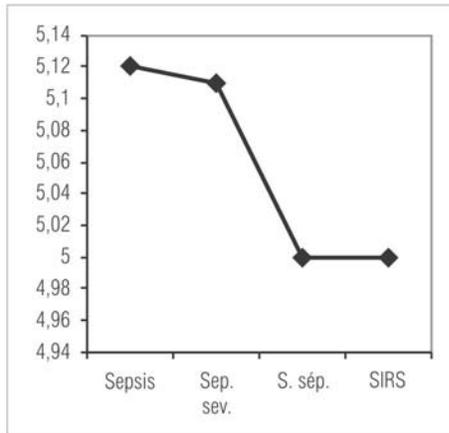
| Tipo de evento | Mediciones | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|----------|---------|----------|--------|----------|
| | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
| | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm |
| Sepsis (n=27) | 5,12 | 0,62 | 47,60 | 64,46 | 63,07 | 116,04 | 6,87 | 4,93 | 46,32 | 173,53 | 15,01 | 8,95 |
| Sep. Sev. (n=8) | 5,11 | 0,32 | 51,18 | 69,02 | 31,28 | 26,34 | 11,09 | 8,25 | 23,83 | 22,53 | 16,99 | 7,70 |
| S. Séptico (n=3) | 5,00 | 0,00 | 58,13 | 50,51 | 241,43 | 182,31 | 5,00 | 0,00 | 33,70 | 23,31 | 16,70 | 10,64 |
| FOM (n=1) | 5,00 | 0,00 | 49,40 | 0,00 | 28,20 | 0,00 | 11,20 | 0,00 | 20,60 | 0,00 | 21,60 | 0,00 |
| SIRS (n=3) | 5,00 | 0,00 | 306,04 | 524,77 | 102,40 | 154,67 | 5,00 | 0,00 | 10,96 | 5,01 | 23,73 | 11,60 |
| X ² Bartlett's* | -46,4986 | | 42,1653 | | 13,8191 | | 126,1739 | | 33,6444 | | 0,6564 | |
| P (Barlett) | 1,0000 | | 0,0000 | | 0,0032 | | 0,0000 | | 0,0000 | | 0,8834 | |

| Detección de germen | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
|---------------------------|-----------|----------|--------|----------|-------|----------|--------|----------|-------|----------|--------|----------|
| | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm |
| | Sí (n=38) | 5,10 | 0,53 | 49,18 | 62,99 | 70,45 | 118,88 | 7,61 | 0,00 | 40,58 | 146,19 | 15,56 |
| No (n=4) | 5,00 | 0,00 | 241,88 | 447,27 | 83,85 | 131,62 | 6,55 | 0,00 | 13,37 | 6,31 | 23,20 | 9,53 |
| X ² Bartlett's | 53,53 | | 45,14 | | 0,05 | | 1,39 | | 14,15 | | 0,052 | |
| P (Barlett) | 1,000 | | 0,000 | | 0,818 | | 0,237 | | 0,000 | | 0,818 | |

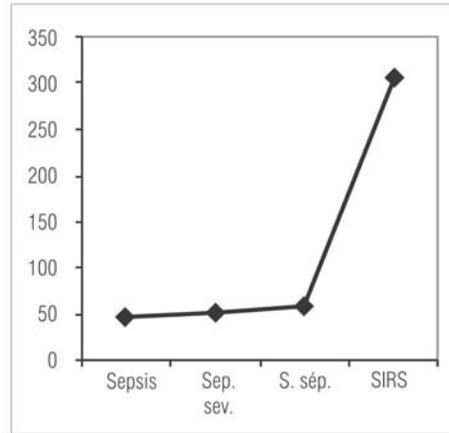
| Gram | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
|---------------------------|-----------------|----------|-------|----------|-------|----------|--------|----------|-------|----------|--------|----------|
| | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm | Prom | DE \pm |
| | Negativo (n=28) | 5,11 | 0,60 | 58,88 | 62,99 | 85,15 | 135,53 | 7,03 | 4,78 | 48,94 | 169,87 | 15,89 |
| Positivo (n=10) | 5,09 | 0,28 | 22,00 | 447,27 | 29,30 | 20,91 | 9,22 | 8,08 | 17,19 | 21,65 | 14,62 | 8,49 |
| X ² Bartlett's | 5,55 | | 16,08 | | 22,65 | | 4,110 | | 25,87 | | 0,016 | |
| P (Barlett) | 0,018 | | 0,000 | | 0,000 | | 0,0426 | | 0,000 | | 0,897 | |

* Se excluye del análisis el sujeto con FOM.

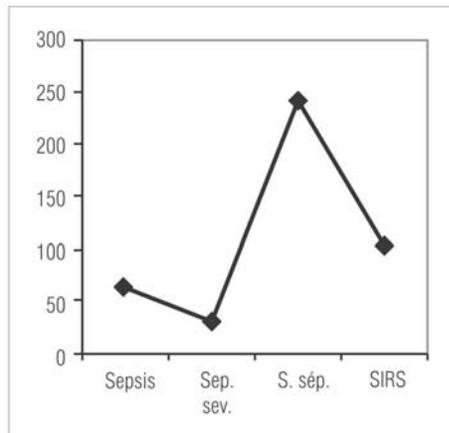
Valores de referencia del estudio para cada Interleuquinas: IL-1B 5,0 pg/ml; IL-6 3,40 pg/ml; IL-8 62,0 ng/ml; IL-10 1,8 pg/ml; TNF 8,1 pg/ml; PCR 1,0 mg/dl.



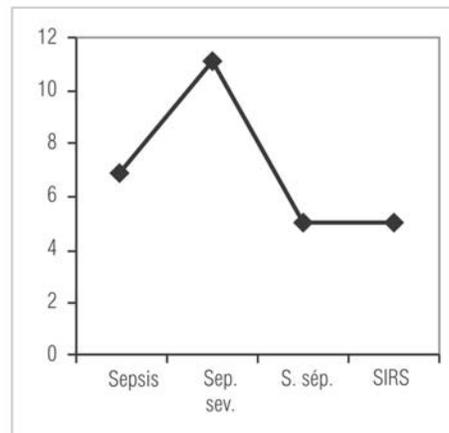
IL-1B



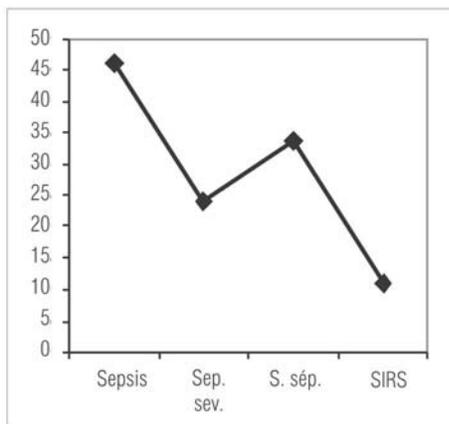
IL-6



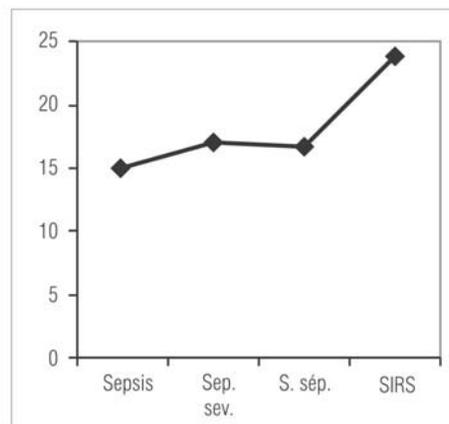
IL-8



IL-10



TNF

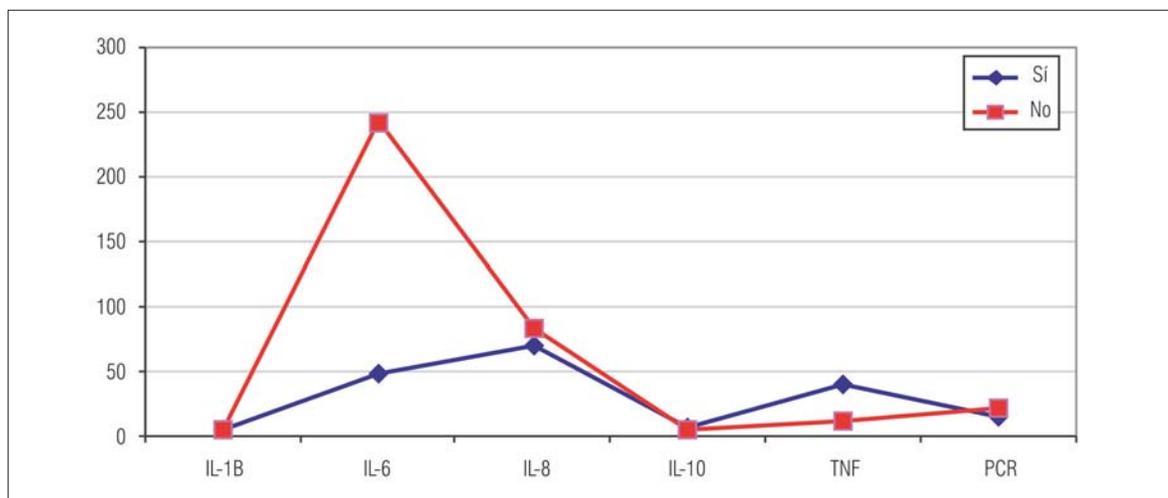


PCR

Gráfica 3. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según estadio de sepsis, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

Fuente: Tabla 1.





Gráfica 4. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según detección de germen, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.
Fuente: Tabla 2.

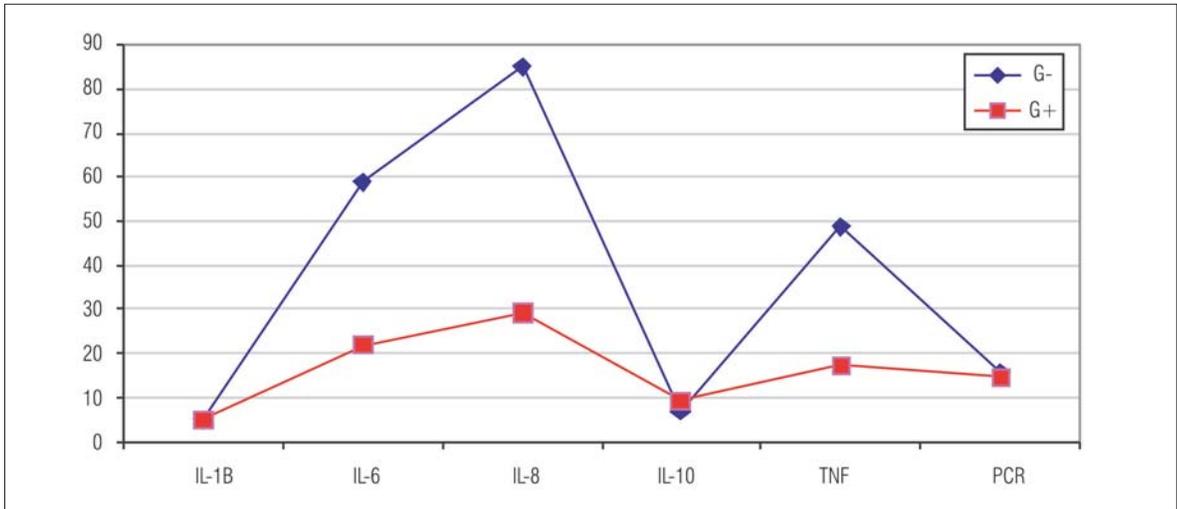
Tabla 3. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según tipo específico de germen (Gram negativos y Gram positivos), en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

| Gram | Mediciones | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|------------|------|--------|-------|---------|--------|---------|------|---------|--------|--------|-------|
| | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
| negativos | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± |
| E. Coli (n= 11) | 5,00 | 0,00 | 51,88 | 76,39 | 41,02 | 76,60 | 5,81 | 1,47 | 12,91 | 5,61 | 14,60 | 6,58 |
| K. pneumoniae (n= 5) | 5,64 | 1,43 | 67,24 | 84,32 | 29,88 | 16,71 | 5,14 | 0,31 | 192,88 | 402,66 | 21,44 | 15,07 |
| P. Aeruginosa (n= 5) | 5,00 | 0,00 | 63,97 | 87,22 | 99,18 | 157,19 | 10,42 | 8,53 | 17,58 | 13,37 | 11,00 | 3,47 |
| A. Baumannii (n= 3) | 5,00 | 0,00 | 39,70 | 25,87 | 174,97 | 253,57 | 10,30 | 9,18 | 11,43 | 4,25 | 18,17 | 3,52 |
| S. Marcensces (n= 2) | 5,00 | 0,00 | 81,10 | 93,20 | 164,75 | 160,16 | 7,22 | 1,96 | 37,00 | 21,07 | 25,80 | 6,79 |
| Ent. Cloacae (n= 1)* | 5,00 | 0,00 | 26,80 | 0,00 | 24,50 | 0,00 | 5,00 | 0,00 | 7,81 | 0,00 | 9,60 | 0,00 |
| S. Maltophilia (n= 1)* | 5,00 | 0,00 | 114,00 | 0,00 | 409,00 | 0,00 | 5,00 | 0,00 | 60,00 | 0,00 | 6,60 | 0,00 |
| X ² Bartlett's | -19,8474 | | 2,4539 | | 16,8538 | | 34,2778 | | 87,1331 | | 9,2876 | |
| P (Barlett) | 1,0000 | | 0,6529 | | 0,0021 | | 0,0000 | | 0,0000 | | 0,0543 | |
| Gram | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
| positivos | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± |
| S. Aureus (n= 3) | 5,00 | 0,00 | 15,36 | 4,50 | 16,53 | 4,16 | 5,00 | 0,00 | 11,42 | 6,21 | 10,33 | 3,29 |
| S. Epidermidis (n=6) | 5,15 | 0,37 | 20,13 | 15,50 | 37,73 | 23,80 | 12,00 | 9,68 | 21,36 | 27,85 | 17,60 | 9,93 |
| S. Equeurum (n=1)* | 5,00 | 0,00 | 53,20 | 0,00 | 16,70 | 0,00 | 5,00 | 0,00 | 9,44 | 0,00 | 9,60 | 0,00 |
| Prueba t | 0,6831 | | 2,3767 | | 3,9641 | | 6,6013 | | 3,1912 | | 1,9928 | |
| Valor de p | 0,5165 | | 0,1232 | | 0,0465 | | 0,0102 | | 0,0740 | | 0,1581 | |

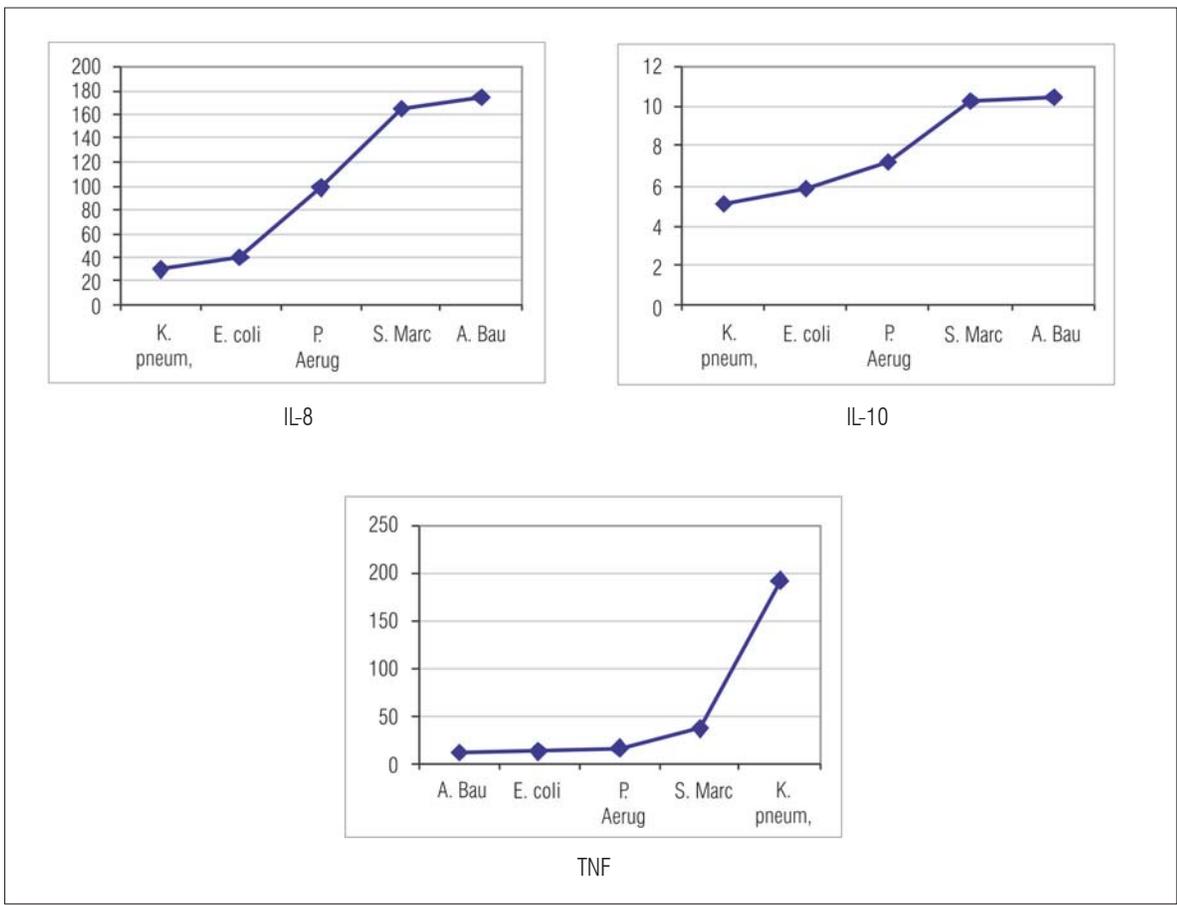
* Se excluye del análisis bivariado

Valores de referencia del estudio para cada Interleuquinas: IL-1B 5,0 pg/ml; IL-6 3,40 pg/ml; IL-8 62,0 ng/ml; IL-10 1,8 pg/ml; TNF 8,1 pg/ml; PCR 1,0 mg/dl.





Gráfica 5. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según tipo de germen (Gram +/-), en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.
Fuente: Tabla 2.



Gráfica 6. Promedios de los valores de IL-8 IL-10 y TNF, según tipo de germen Gram negativo, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.





Tabla 4. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según mortalidad, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de Cuidados Intensivos, 2008.

| Condición final | Mediciones | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|--------|--------|------|
| | IL-1B | | IL-6 | | IL-8 | | IL-10 | | TNF | | PCR | |
| | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± | Prom | DE± |
| S. Maltofilia (n= 1)* | 5,00 | 0,00 | 114,00 | 0,00 | 409,00 | 0,00 | 5,00 | 0,00 | 60,00 | 0,00 | 6,60 | 0,00 |
| Fallece (n=12) | 5,34 | 0,94 | 65,82 | 59,94 | 81,05 | 127,38 | 8,32 | 5,33 | 27,18 | 22,18 | 17,03 | 6,69 |
| Vivo (n=30) | 5,00 | 0,00 | 68,22 | 170,38 | 68,01 | 116,80 | 7,19 | 5,72 | 42,32 | 164,66 | 15,99 | 9,71 |
| Prueba t | 2,0366 | | 0,0475 | | 0,3187 | | 0,5892 | | 0,3151 | | 0,3401 | |
| Valor de p | 0,0483 | | 0,9624 | | 0,7516 | | 0,5591 | | 0,7543 | | 0,7355 | |

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador, 2008.

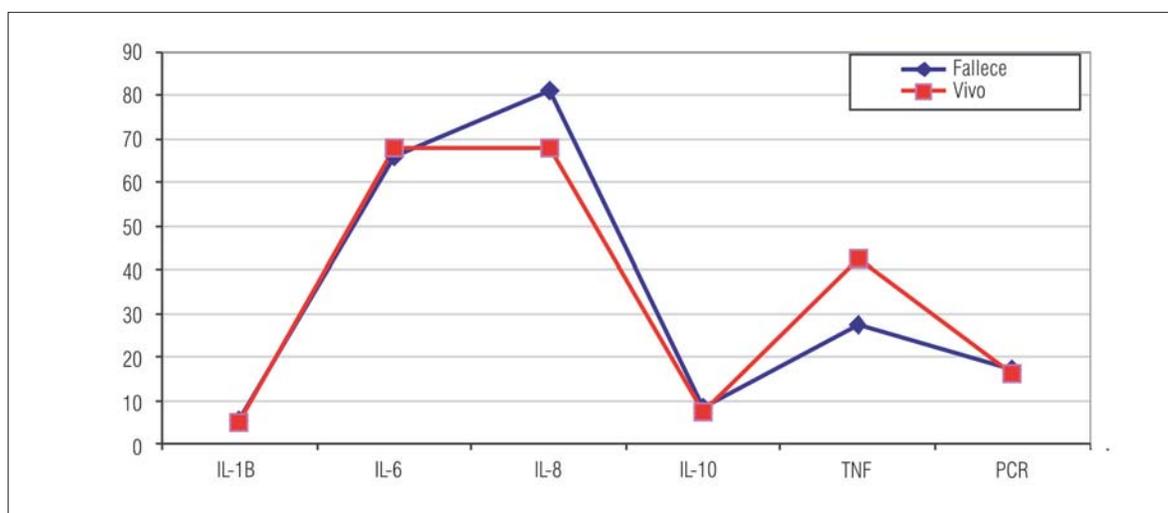


Gráfico 7. Promedios de los valores de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF y PCR, según mortalidad, en pacientes con diagnóstico de sepsis, en unidad de cuidados intensivos, 2008.

niendo terapias tempranas disponibles, que puedan disminuir el daño proinflamatorio y protrombótico.

El tener acceso disponible en las unidades de cuidados intensivos a estas mediciones permitiría realmente caracterizar la sepsis y llevar un monitoreo de la reacción antígeno- anticuerpo y su respuesta inmune, para así contribuir a «salvar vidas en la sepsis».

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

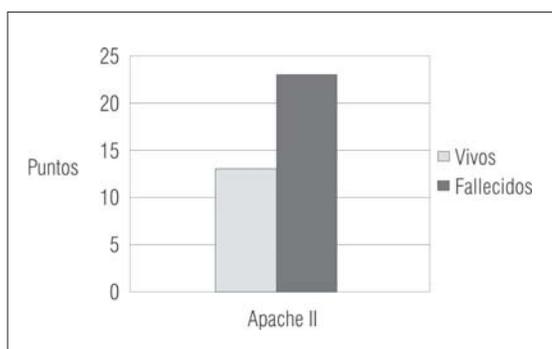


Gráfico 8. Apache II. Entre vivos y fallecidos.



Referencias

1. Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany: results from the German Prevalence Study. *Infection* 2005;33:49.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1638-77.
3. Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat Med* 1997; 3 : 272
4. Aggarwal B, Natarajan BK. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7 : 93 .
5. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 505-518.
6. Goosens V, Grooten J, de Vos J, Fiers W. Direct evidence for tumor necrosis factor-induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 8115-9.
7. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, French: Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-24.
8. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-, and interferon- in the serum of patients with septic shock. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 928-87.
9. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med* 1993; 119: 771-8.
10. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994; 343: 707-8.
11. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
12. Wand P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol* 1994; 153: 822-6.
13. Muller KAC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. Leucocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality. *Int Care Med* 2000; 26: 883-892
14. Hirano T, Akira S, Taga T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-9.
15. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 396-402
16. Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Andresen M. Estudio de la cinética de citoquinas en sepsis grave y su relación con mortalidad y score de disfunción orgánica *Rev. Méd. Chile* 2001;129: 4.
17. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm ZJ, Smith M, Vincent JL et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29: 765-9.
18. Wunder C, Eichelbröner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 158-63.
19. Hynninen M, Pettila V, Takkunen O, Orko R, Jansson SE, Kuusela P, et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock* 2003; 20: 1-4.
20. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-52.
21. Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 319-25.
22. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 4815-20.
23. Adnet F, Bekka R, Vicaut E, Lapostolle F, Giraudeau V, Bismuth C, et al. C-reactive protein (CRP) as an indicator to detect bacterial contamination of aspiration pneumonia. *Intensive Care Med* 1996; 22 (Suppl 3): S-319.
24. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-5.
25. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira S, Soliman HM, Melot C, et al. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
26. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernández A, Mealha R, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6
27. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
28. Sundaresan R, Sheagren N. Current understanding and treatment of sepsis *Infect Med* 1995; 12:261-74.





Comparación de diferentes medidas para el abordaje fisiológico del estado ácido-base en pacientes críticos: papel de los hidrogeniones metabólicos (H⁺met)

Comparison of different measurements in the physiological approach to the acid-base state of critically ill patients: the role of metabolic hydrogen ion (H⁺met)

Luis Eduardo Cruz⁽¹⁾; Juan José Diaztagle⁽²⁾; Ernesto Giraldo López⁽³⁾; Carlos Enrique Melo⁽⁴⁾; John Jaime Sprockel⁽⁵⁾

Resumen

Objetivo: establecer la correlación que existe entre la aplicación de una fórmula utilizada para cuantificar el componente metabólico del estado ácido-base mediante los H⁺ metabólicos derivados de la relación PCO_2-H^+ , y medidas tradicionales utilizadas para tal efecto, en pacientes críticamente enfermos.

Metodología: estudio prospectivo realizado en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario El Tunal de Bogotá. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por más de 24 horas en la UCI, y se excluyeron pacientes con patologías pulmonares crónicas, con alguna forma de terapia de reemplazo renal. Se recolectaron datos de los laboratorios de ingreso. Se calcularon los H⁺ metabólicos (Delta de H⁺) como la diferencia entre los H⁺ derivados del pH medido y los H⁺ derivados del CO_2 ($H^+met = [Antilog(-pH) - (0,75 * PaCO_2 + 10)]$) y se realizó un análisis de correlación con las variables: SBE (Base Exceso Estandarizada), BEua (Bases Exceso por aniones no medibles), AG (Anion Gap), AGc (Anion Gap corregido), lactato y SIG (Gap de Iones Fuertes). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional, no se requirió de consentimiento informado.

Resultados: 94 pacientes fueron involucrados; 54 hombres (57,5%) y 40 mujeres (42,5%). La mediana de la estancia en UCI fue de 6 días (4-12) y la mediana del índice de APACHE II fue de 15 (12-17,5). En el análisis bivariado, los H⁺ metabólicos

Abstract

Objective: To determine the correlation between a formula used for quantifying the metabolic component of the acid-base state by way of the metabolic H⁺ derived from the PCO_2-H^+ relation and the traditional measurements used for the purpose in critically ill patients.

Methodology: A prospective study carried out in patients admitted to the intensive care unit (ICU) of El Tunal University Hospital in Bogotá, Colombia. The inclusion criteria were as follows: patients aged 18 years or older hospitalized in the ICU for 24 hours or more, without chronic pulmonary disease or renal replacement therapy. Samples for arterial blood gases and other laboratory tests were taken on admission. Metabolic H⁺ was calculated as the difference between the H⁺ derived

from pH and the H⁺ derived from PCO_2 ($H^+met = [Antilog(-pH) - (0,75 * PaCO_2 + 10)]$). A correlation analysis was carried out with the following variables: Standard Base Excess (SBE), Base Excess caused by unmeasured anions (BEua), corrected Anion Gap (cAG), and Strong Ion Gap (SIG). This study was approved by the Institutional Ethics Committee, which waived the need for informed consent.

Results: 94 patients were enrolled in the study. 54 men (57,5%) and 40 women (42,5%). The median of the ICU stay was 6 days (4-12), and the median of the APACHE II score was 15 (12-17,5). The bivariate analysis showed a statistically significant correlation

(1) MD. Anestesiólogo, Profesor Coordinador Unidad de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Intensivista Clínica Reina Sofía. Bogotá, Colombia.

(2) MD, Internista, Epidemiólogo, MSc. en Fisiología, Universidad Nacional de Colombia. Intensivista, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

(3) MD, Intensivista, Coordinador Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

(4) MD, MSc. (c) en Fisiología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

(5) MD, Intensivista, Hospital El Tunal, Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Luis Eduardo Cruz, Unidad de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Of. 430, Tel: 3165466. Bogotá, Colombia.
lecruz@unal.edu.co
lecruzmar@gmail.com

Recibido: 03/06/2009.
Aceptado: 10/06/2009.



mostraron una correlación estadísticamente significativa con el AGc, BEua, SBE, SIG y lactato. La fuerza de la correlación fue variable, siendo especialmente alta en el caso de la SBE (-0,97), seguido de la BEua (-0,69) y del SIG (-0,61).

Conclusiones: en la población estudiada, la medición de los H⁺ metabólicos presenta una correlación estadísticamente significativa con las variables que detectan y cuantifican el componente metabólico del estado ácido-base (lactato, SIG, SBE, BEua, cAG). La fuerza de la correlación fue más alta con la SBE.

Palabras clave: estado ácido-base, hidrogeniones, correlación, H⁺ metabólicos.

between metabolic hydrogen ions and cAG, BEua, SBE, SIG and Lactate. The correlation power was variable. It was very strong with the SBE (-0,97), followed by BEua (-0,69) and SIG (-0,61).

Conclusions: In the study population, the measurement of metabolic H⁺ was shown to have a statistically significant correlation with the variables used for detecting and quantifying the metabolic component of the acid-base state (lactate, SIG, SBE, BEua, and cAG). The correlation strength was highest with the SBE.

Key words: acid-base state, hydrogen ions, correlation, metabolic H⁺.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 131-144.

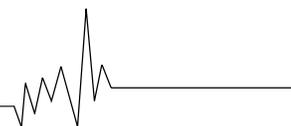
Introducción

Diversas alteraciones del estado ácido-base (EAB) son encontradas en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dentro de las cuales es particularmente frecuente la acidosis metabólica (1,2). Las causas de esta acidosis en el organismo son múltiples y su severidad se ha asociado con efectos adversos sobre la función celular de múltiples órganos y sistemas, por ejemplo alteraciones cardiovasculares, neurológicas, metabólicas y respiratorias (2).

El primer modelo fisiológico para evaluar el EAB fue propuesto en el año de 1908 por Lawrence Henderson, quien a partir de la reacción de ionización de un ácido débil y de la ley de acción de masas demuestra la importancia del sistema H₂CO₃ y NaHCO₃ en la neutralidad de la sangre (3). Henderson trabajó basado en el concepto de ácido como un dador de protones o hidrogeniones (definición de Arrhenius-1890). En 1916, K.A. Hasselbalch convirtió la ecuación de Henderson a su expresión logarítmica, describiendo de esta forma la conocida ecuación de Henderson-Hasselbalch (4). Durante muchos años, conceptual y analíticamente, el sistema de bicarbonato/ácido carbónico fue el más estudiado y sobre el cual se definieron los términos acidosis y alcalosis tomando el contenido total de CO₂ y el bicarbonato como los puntos de referencia para clasificar las alteraciones en respiratorias o metabólicas (5). Sin embargo, pronto se identificaron limitaciones con este enfoque para separar el componente metabólico del

respiratorio. Así, en 1948, Singer y Hastings proponen el concepto de base búfer, partiendo del principio de electroneutralidad de las soluciones y de interpretar que los aniones se comportan como ácidos (6). Este concepto evoluciona posteriormente al término conocido como base exceso (BE) propuesto en 1960 por Paul Astrup y Ole Siggaard-Andersen (7,8). Posteriormente la BE, como indicadora del componente metabólico, es mejorada teniendo en cuenta un modelo fisiológico del líquido extracelular y se denominó BE del líquido extracelular (BEefc) o BE estándar (SBE) (9). Con estos conceptos presentados gráficamente (normogramas) y con el soporte matemático en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tecnológicamente se produjeron equipos «automatizados» para el análisis y diagnóstico del EAB. Desde entonces el bicarbonato y la BE se convirtieron en el punto de apoyo para el diagnóstico del componente metabólico. Por esta época, y con el mismo fundamento, se identificó el potencial efecto de las soluciones ricas en cloruro, que como anión ácido, puede inducir acidosis de la llamada «metabólica» (10).

El concepto de anion Gap (AG) surge en la década de los 70 como una forma de clasificar las acidosis metabólicas y explicar las causas de las mismas (11). Este análisis progresó debido a que analíticamente, para ese tiempo, ya era fácil determinar en sangre otras sustancias, que en condiciones clínicas podían explicar un estado de acidosis metabólica no hipoxémica ni láctica, pero sí debida a otros ácidos (aniones no medidos diferentes al bicarbonato y el cloruro), así $AG = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$, (11).





A finales de la década de los 70 e inicios de los 80, en Canadá, Peter Stewart desarrolló un modelo físico-químico de interacción entre soluciones acuosas que contienen iones y que utilizó para evaluar el EAB. En su modelo se tienen en cuenta varios físicos y químicos: el principio del equilibrio químico, el principio de electro-neutralidad y la ley de conservación de masas. Este enfoque constituyó una nueva mirada sobre el EAB, tercera después de la de Henderson-Hasselbalch y del concepto de base búfer de Singer-Hastings, que evolucionó como la BE de Astrup y Siggaard-Andersen. Stewart también entiende los aniones como ácidos y plantea que las tres variables que influyen en la $[H^+]$ son: los aniones totales, la PCO_2 y la que él llamó diferencia de iones fuertes (DIF) (12). Posteriormente, Vladimir Fencel y James Figge cuantifican la influencia de las proteínas y los fosfatos en el EAB, describiendo dos variedades de la DIF: la DIF-aparente y la DIF-efectiva (13,14). La diferencia de estas dos medidas da como resultado la llamada brecha (gap) de iones fuertes o (SIG), evaluada clínicamente de forma amplia por primera vez por John Kellum y sus colaboradores en 1995 (15).

En los últimos años han surgido otras medidas que evalúan el componente metabólico del EAB, las cuales fusionan parte de los modelos. Por ejemplo, la BE se ha evaluado teniendo en cuenta el modelo físico-químico, así se describe la BE producida por aniones no medibles (BEua) (16). También el AG se ha corregido para las alteraciones de la albúmina, describiéndose el AG ajustado o corregido (AGc) (17). Estos últimos enfoques, que han sido denominados como «semicuantitativos», han ganado un espacio importante en el uso clínico, a tal punto que Kellum propone la «reunificación» de los enfoques tradicionales como la BE y el AG con el físico-químico de Stewart, más moderno (18).

En la década de los 60, posterior a la descripción de la BE, surge un debate entre los investigadores de Copenhague (Astrup y Siggaard-Andersen) que propusieron la BE a partir del análisis *in vitro*, con los investigadores de Boston, que defendían la importancia de la evaluación del EAB a partir de un enfoque *in vivo* (Schwartz, Brackett y Cohen); este debate fue conocido como «el gran debate trasatlántico» (19). En una serie de publicaciones, el grupo de investigadores de Boston describieron «*las curvas de titulación del CO_2 en sangre total*». Estas curvas

se construyeron con el objetivo de evaluar los cambios que se producían en el pH y en el HCO_3^- posteriormente a alteraciones agudas y crónicas en la PCO_2 en humanos. Con las ecuaciones de correlación y sus curvas derivadas con la banda de significancia (gráfica del intervalo de confianza), se podía predecir los cambios en el bicarbonato y en el pH esperados para cualquier cambio en la PCO_2 (20-22).

Estimación de los hidrogeniones metabólicos («Delta de H^+ »)

En la segunda mitad de la década de 1980 producto del trabajo académico, entonces liderado por el Dr. Alonso Gómez y por uno de los autores (LEC) en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Director y estudiante respectivamente, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá (HSJD), surgió una nueva forma de interpretar fisiológicamente el análisis del EAB. En ese momento era común la dificultad en el aprendizaje de tablas y figuras con flechas arriba o abajo de los parámetros de caracterización de las alteraciones clínicas del EAB, no era fácil la enseñanza y apropiación del diagnóstico del EAB, especialmente en las condiciones de los pacientes críticos. Sin embargo, los equipos de laboratorio que se utilizaban confiablemente informaban el pH y los gases sanguíneos, luego con la reglilla del normograma de Severinghaus se calculaba el HCO_3^- y la saturación de la hemoglobina (23), la BE apenas empezaba a utilizarse y no se contaba con la medición de electrolitos ni lactato regularmente.

La lectura y discusión en seminarios de los trabajos de EJ Masoro y PD Siegel arrojaron una fértil lluvia de ideas sobre la importancia de la regulación del hidrogenión como tal (24,25). Se reencontraron los conceptos básicos sobre el origen bioquímico de los H^+ , los amortiguadores intra- y extracelulares, también fue el momento de evocar las discusiones sobre el significado logarítmico del pH y el valor matemático de la concentración de H^+ en nanomoles/litro.

De manera resumida puede decirse que el H^+ se libera a partir de las reacciones oxidativas y de hidrólisis en el complejo flujo de sustratos dentro del metabolismo energético e intermediario celular. Especialmente importantes son las reacciones que producen los ácidos orgánicos, los cuales se han dividido fisiológicamente en «ácido volátil» (básica-



mente el ácido carbónico por su conversión en CO_2 que se intercambia a nivel pulmonar 15.000 mmoles/día) y los «ácidos no volátiles, no carbónicos o fijos» que siguen el curso de transformaciones metabólicas, hasta los productos ácidos terminales que deben ser eliminados principalmente por vía renal (60 mmoles/día). Buena parte de la dinámica (turnover) de los H^+ generados a nivel intracelular son producto de la hidrólisis del ATP, estos son reutilizados en la mitocondria durante la síntesis de ATP, en el sistema de fosforilación oxidativa, siempre que se encuentre disponible el O_2 (26).

Luego, encontramos relación entre los H^+ manejados «metabólicamente» por el organismo y las observaciones *in vivo* descritas en los trabajos de Schwartz, Brackett y Cohen, en los que se analiza el comportamiento ácido-base ante los cambios agudos y crónicos en el CO_2 (20-22). Las ecuaciones de sus resultados fueron analizadas, calculadas nuevamente con sus datos y probadas clínicamente durante procedimientos quirúrgicos en unos pocos sujetos jóvenes, normales desde el punto de vista cardiopulmonar, encontrándose iguales tendencias y bondades de la predicción de las regresiones y de las bandas de significancia descritas por ellos.

Con el anterior soporte, desarrollamos la siguiente hipótesis de trabajo: en el organismo la gran mayoría de los H^+ provienen del CO_2 y la menor cantidad de la producción de ácidos no volátiles, así como de la hidrólisis del ATP. Por lo tanto, puede decirse que:

$$\text{H}^+ \text{ totales} = \text{H}^+ \text{ del } \text{CO}_2 + \text{H}^+ \text{ metabólicos}$$

Luego

$$\text{H}^+ \text{ metabólicos} = \text{H}^+ \text{ totales} - \text{H}^+ \text{ del } \text{CO}_2$$

Los H^+ totales son los obtenidos como el antilogaritmo del valor negativo del pH obtenido por la máquina de gases sanguíneos y expresados en las unidades correspondientes a los nanomoles/litro, ejemplo: si $\text{pH} = 7,4$ el antilogaritmo ($-\text{pH}$) = $3,98 \times 10^{-8}$, que es igual a decir 39,8 nanomoles/litro o simplemente 40 nanoMolar.

De acuerdo con las regresiones de la relación entre PCO_2 y pH, los H^+ esperados por los cambios en la PaCO_2 pueden ser calculados como:

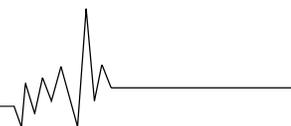
$$\text{Cambios AGUDOS: } \text{H}^+ \text{ del } \text{CO}_2 = 0,75 * \text{PCO}_2 + 10 = \text{nanoMolar}$$

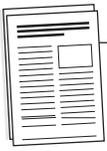
$$\text{Cambios CRONICOS: } \text{H}^+ \text{ del } \text{CO}_2 = 0,24 * \text{PCO}_2 + 27 = \text{nanoMolar}$$

La diferencia entre H^+ totales y H^+ del CO_2 se llamó familiarmente «Delta de H^+ » queriendo siempre significar el cálculo de los H^+ metabólicos, el «valor normal» deducido a partir de las bandas de significancia fue de - 3 a + 5 nanoMolar.

En los casos en que la diferencia excede + 5 nanoMolar quiere decir que «sobran H^+ » o que hay más de los que debieran ser obtenidos a partir del componente CO_2 o respiratorio, es decir «sobran H^+ metabólicos» y en este caso siempre se encontraba un diagnóstico convencional de acidosis metabólica, adicionalmente entre mayor el grado de compromiso clínico, por ejemplo en una diabetes mellitus descompensada con cetonuria y aliento cetósico con pH bajo, PaCO_2 cercana a la normal, bicarbonato bajo y BE menor de -5, mayor es el exceso de H^+ metabólicos, igual hallazgo se da en un paciente con infarto agudo de miocardio y choque cardiogénico instaurado con hipotensión, bradicardia, extremidades frías y piel moteada, o también en el paciente con peritonitis franca por perforación patológica o traumática del intestino y aun en fase de reanimación, son casos típicos con pH bajo, PaCO_2 cercana a lo normal y bicarbonato disminuido. En ejemplos contrarios, casos de pacientes con uso de diuréticos, poliuria e hipokalemia, al encontrar un pH elevado, PaCO_2 cercana al normal, bicarbonato elevado y BE mayor de +5, los H^+ metabólicos siempre se encuentran menores de - 3 nanoMolar, indicando que «faltan H^+ metabólicos» y configurando con el cuadro clínico una alcalosis metabólica.

Así, en la UCI del HSJD, hospital universitario de cuarto nivel de complejidad y con 400-600 pacientes quirúrgicos y médicos atendidos por año, en esa época, se dio comienzo al uso del cálculo de los H^+ metabólicos y a establecer un diagnóstico fácil, económico, coherente clínicamente y con alta capacidad de discriminación del estado de la severidad del desarreglo del EAB. Muchas generaciones de médicos residentes y «Fellows» aprendieron a utilizar y evaluar la bondad de este método diagnóstico. En Agosto de 1991 fue presentado en el marco del XIX Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación en la ciudad de Manizales y se difundió como un material escrito titulado «Guía para el Taller de





Análisis de Gases Sanguíneos» (27). Una versión de estas guías fue publicada posteriormente por dos médicos de la UCI (28). Luego, en muchos escenarios que incluyen las reuniones de la Asociación Colombiana de Cuidados Intensivos, cursos de actualización para Médicos, Fisioterapeutas de UCI y Terapeutas Respiratorias, el autor (LEC) con conferencias, talleres y videos ha seguido sustentando las bondades de este método diagnóstico del EAB (29, 30,31).

A través de los años la estimación de los H⁺ metabólicos ha sido ampliamente utilizada en Colombia para hacer el diagnóstico y seguimiento de las alteraciones metabólicas del EAB, que se conozca no se ha hecho un estudio clínico que valide este método frente a otros convencionales y modernos, este es el primer trabajo que los presenta como objeto de comparación y validación. El presente estudio tiene como objetivo principal, establecer la correlación que existe entre la aplicación de la fórmula utilizada para la estimación del componente metabólico de los hidrogeniones, mediante la relación $PCO_2 - H^+$, y las medidas fisiológicas que se utilizan comúnmente en la evaluación del componente metabólico del EAB en pacientes críticamente enfermos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la UCI del Hospital El Tunal de Bogotá entre octubre de 2007 y febrero de 2008. Se excluyeron pacientes con estancia menor de 24 horas, con antecedentes de patologías pulmonares crónicas, con enfermedad renal crónica sometidos a terapia de reemplazo renal (TRR) y pacientes que fueron sometidos en las primeras 24 horas a algún tipo de TRR. Se obtuvieron dos muestras durante las primeras 24 horas de la estancia del paciente, una arterial para el procesamiento de los gases arteriales y el lactato, otra venosa para la medición de las variables de laboratorio necesarias para realizar los cálculos de otras maneras de abordar el EAB.

El procesamiento de gases arteriales se hizo en una máquina de gases sanguíneos AVL OMNI™ 1-9 RADIOMETER, en la cual la medición del pH se hace utilizando un electrodo de vidrio, la medición de la

PCO_2 se realiza mediante un electrodo tipo Severinghaus y el cálculo de la SBE se hace de forma automatizada por el programa de la máquina de gases, utilizando la siguiente versión de la fórmula de Van Slyke:

$$BE_{ecf} = 16,2(pH-7,4) - 24,8 + cHCO_3. \text{ Donde } cHCO_3 = 0,0307 \times PCO_2 \times 10^{(pH-6,105)}.$$

La medición de sodio, potasio, cloro, calcio y lactato se realizó en una máquina Cobas B 221 de Roche por medio del método del ion selectivo directo. Mientras que la medición de magnesio, fósforo, y la albúmina se hizo en una máquina Modular-P de Roche/Hitachi por técnica colorimétrica.

El cálculo de las variables se realizó mediante las siguientes fórmulas (las referencias entre paréntesis al final de la ecuación):

- $BE_{ua} = BE - [0,3 \times (Na^+ - 140)] - [102 - (Cl^- \times 140 / Na^+)] - [0,34 \times (45 - \text{Albúmina})]$ (16,32).
- $AG \text{ (Meq/l)} = [Na^+] + [K^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$ (33)
- $AGc \text{ (Meq/l)} = AG + 0,25 \times [42 - \text{Albúmina medida}]$ (17)
- $SIDa = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{+2}] + [Mg^{+2}] - [Cl^-] - [\text{Lactato}]$ (34)
- $SIDe = 1000 \times (2,46 \times 10^{-11}) \times PCO_2 / (10^{-pH}) + [Alb] \times (0,123 \times pH - 0,631) + [\text{Fosfato}] \times (0,39 \times pH - 0,469)$ (14)
- $SIG = SIDa - SIDe$ (15)
- $\text{Hidrogeniones metabólicos} = H^+ \text{ totales} - H^+ \text{ del } CO_2$. (27)
- $\text{Hidrogeniones totales} = \text{Antilog} (-pH)$ (27)
- $\text{Hidrogeniones del } CO_2 = 0,75 \times PaCO_2 + 10$ asumidos para situaciones agudas (27)

Se analizaron los promedios, mediana, moda, valores mínimos y máximos, rangos, desviación estándar y varianzas para las variables cuantitativas. Se realizó una tabla de distribución de frecuencias, cálculo de porcentajes y tasas, para las variables cualitativas. Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov con la que se estableció la distribución normal de la variable principal utilizada en el estudio. La significancia estadística se consideró con un valor de $p < 0,05$ (35). Se realizó un análisis de regresión lineal simple (RLS) y de correlación y se estableció el coefi-



ciente de correlación y sus respectivas ecuaciones de regresión, entre las variables tenidas en cuenta. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 16.0. Por último, se realizó un análisis de subgrupo donde se clasificaron los pacientes según el tipo de patología al ingreso (médicos, quirúrgicos o de trauma), con el fin de evaluar si existían diferencias en el comportamiento de las variables estudiadas en cada uno de ellos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital El Tunal y por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional; se consideró no necesaria la obtención de un consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con patologías pulmonares previas, teniendo en cuenta que se utilizó la fórmula establecida para evaluar pacientes sin alteraciones crónicas en la PCO_2 .

Resultados

Se incluyeron 94 pacientes en el estudio, de los cuales 54 fueron hombres (57,5%) y 40 mujeres (42,5%). La mediana de la estancia hospitalaria fue de 6 (4-12) días y la mediana del índice de APACHE II fue de 15 (12-17,5) (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos

| | |
|------------------------------|----------------|
| Sexo | |
| Masculino | 54 (57,5%) |
| Femenino | 40 (42,5%) |
| Edad (años) | 50,65 ± 19,8* |
| Estancia hospitalaria (días) | 6 (4-12) ** |
| Apache (puntos) | 15 (12-17,5)** |

*Media y desviación típica

**Mediana y Rango intercuartil

En la tabla 2 se muestra la descripción de las variables bioquímicas que se utilizaron para realizar los análisis de este estudio. Entre los 94 pacientes, 68 (72,4%) presentaban algún trastorno del EAB, de los cuales la gran mayoría presentaron algún componente de acidosis metabólica, 26 pacientes (27,6%) presentaron EAB normal.

Los H^+ metabólicos presentaron una distribución normal, por lo cual se evaluó el coeficiente de correlación de Pearson. Al realizar el análisis bivariado,

los H^+ metabólicos mostraron una correlación estadísticamente significativa con el AGc, la BEua, la SBE, el SIG y el lactato. El valor del coeficiente de correlación de Pearson fue variable, siendo especialmente alto en el caso de la SBE (-0,972), seguido de la BEua (-0,693) y del SIG (-0,61) (Tabla 3 y 4).

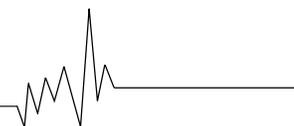
Las gráficas de dispersión de los H^+ metabólicos con cada una de las variables relacionadas se muestran a continuación (Gráficas 1,2,3,4,5 y 6).

En el análisis de subgrupos que realizamos pudimos evidenciar que los resultados fueron semejantes para todos los indicadores de EAB, excepto con relación al lactato. En los pacientes quirúrgicos no existió correlación entre lactato y H^+ metabólicos ($r=0,054$, $p=0,768$), en los pacientes médicos la correlación fue baja sin alcanzar la significancia estadística ($r=0,30$, $p=0,053$), mientras, que en los pacientes de trauma la correlación si fue significativa ($r=0,55$, $p=0,007$).

Discusión

En el presente trabajo, se evaluó por primera vez una nueva variable que cuantifica el componente metabólico del EAB. Esta variable, los H^+ metabólicos, presentó correlaciones estadísticamente significativas con las variables que normalmente se utilizan para evaluar el componente metabólico. La interpretación de este resultado se debe hacer a la luz del modelo fisiológico que representa. Que es un modelo fisiológico? En esencia, un modelo es una representación de la realidad que involucra algún grado de aproximación a ella. Los modelos pueden tomar varias formas, sin embargo la gran mayoría, se presentan en forma de modelos matemáticos, los cuales son representaciones de la realidad fisiológica, que son expresadas en forma de ecuaciones matemáticas (32). Los principales modelos fisiológicos que han sido descritos para evaluar el componente metabólico del EAB están dados por la ecuación de Henderson-Hasselbalch, la base exceso y el modelo físico-químico de Stewart.

Los modelos pueden presentar extensiones, que son presentadas como formas complementarias o adicionales al modelo. La BEecf se puede considerar una extensión del modelo inicial de la BE, los aportes de Figge y Fencil son complementos al modelo físico-químico propuesto inicialmente por Stewart, y las



**Tabla 2.** Descripción de variables bioquímicas incluidas en el estudio.

| VARIABLES | Media | Desviación estándar | Mínimo | Máximo |
|----------------------------|--------|---------------------|--------|--------|
| Sodio (mEq/L) | 141,5 | 5,81 | 130,5 | 168,8 |
| Potasio (mEq/L) | 4,03 | 0,77 | 2,31 | 6,7 |
| Cloro (mEq/L) | 107,22 | 6,29 | 96,7 | 137,2 |
| Calcio(mMol/L) | 1,07 | 0,13 | 0,69 | 1,63 |
| Magnesio(mEq/L) | 1,73 | 0,49 | 1,04 | 3,63 |
| Fósforo (mMol/L) | 4,03 | 1,65 | 0,92 | 9,7 |
| Lactato (mMol/L) | 3,14 | 1,93 | 0,5 | 9,7 |
| Albúmina (gr/dl) | 2,84 | 0,76 | 1,13 | 5,3 |
| Bicarbonato (mEq/L) | 18,41 | 3,36 | 9,4 | 30,3 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 33,16 | 7,06 | 17,9 | 55,30 |
| pH | 7,33 | 0,09 | 7,01 | 7,51 |
| BE | -6,85 | 4,04 | -18,7 | 7,3 |
| SBE | -8,14 | 4,59 | -21 | 8,7 |
| BEua | -10,23 | 4,37 | -22,41 | -0,58 |
| AG | 19,95 | 3,1 | 11,3 | 27,06 |
| AGc | 23,33 | 3,26 | 16,23 | 33,90 |
| H ⁺ metabólicos | 11,6 | 8,05 | -10,6 | 39,3 |
| SIDa | 38,03 | 3,82 | 22,42 | 49,33 |
| SIDe | 39,57 | 3,10 | 32,24 | 47,68 |
| SIG | -1,53 | 4,27 | -16,17 | 13,75 |

PaCO₂: Presión arterial de CO₂, BE: Base Exceso, SBE: Base Exceso Estandarizada, BEua: Base Exceso por aniones no medibles, AG: anion gap, AGc: Anion Gap corregido, H⁺ metabólicos: Hidrogeniones metabólicos, SIDa: Diferencia de Iones Fuertes aparente, SIDe: Diferencia de Iones Fuertes efectiva, SIG: Gap de Iones Fuertes.

Tabla 3. Coeficientes de correlaciones entre variables que evalúan el estado acido-base.

| | AGc | BEua | SBE | SIG | LACTATO | |
|---------------------|------------------------|----------|------------|------------|-----------|----------|
| H ⁺ met. | Correlación de Pearson | 0,525(*) | - 0,693(*) | - 0,972(*) | - 0,61(*) | 0,336(*) |
| | Sig. (bilateral) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 |

* La correlación es significativa al nivel < 0,01 (bilateral). AGc: Anion Gap corregido, BEua: Base Exceso por aniones no medibles, H⁺ met.: Hidrogeniones metabólicos, SBE: Base Exceso Estandarizada, SIG: Gap de Iones Fuertes

curvas de titulaciones del CO₂ se pueden interpretar como extensiones el modelo de Henderson y Hasselbalch.

En el presente trabajo se evaluó una nueva medida que denominamos «H⁺ metabólicos», que podemos interpretar como una forma de presentación matemática de las curvas de titulaciones del CO₂, por lo tanto se

puede entender como una extensión del modelo de Henderson-Hasselbalch pero, a diferencia del original, ofrece una información cuantitativa acerca de los H⁺ del componente metabólico. Este es un análisis nuevo que tiene por extensión los orígenes fisiológicos del hidrogenión y las potenciales implicaciones bioquímicas en relación con la perfusión y uso celular del H⁺ en la fosforilación oxidativa (26, 27).



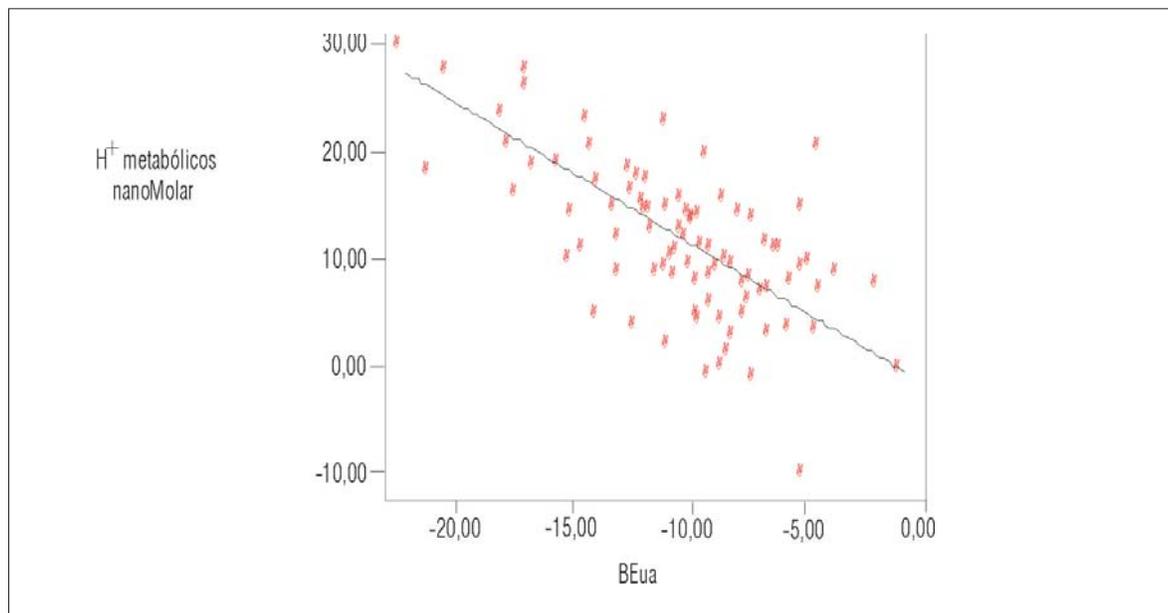
En los resultados de este estudio observamos que los H^+ metabólicos presentaron una correlación estadísticamente significativa con las variables que evalúan el componente metabólico del EAB: AGc, SBE, BEua, SIG, HCO_3 y el Lactato. La fuerza de la correlación fue variable y el coeficiente de correlación (r) estuvo entre 0,33 y -0,97. El grado de correlación más alto fue con la SBE ($r = -0,97$) seguido por la BEua ($r = -0,693$) y por el SIG ($r = -0,61$). Al revisar la literatura, podemos observar que cuando se comparan estas medidas entre sí, la fuerza de la asociación también es variable. Kellum et al. mostraron coeficientes

de correlación entre 0,93 y 0,98 para SIG y AGc y entre -0,15 y 0,79 para SIG y AG; en los diferentes subgrupos de pacientes estudiados por ellos (15). Gilfix et al. mostraron un r de 0.8 entre el AG y el SIG en su grupo de estudio (16). Por su parte, Balasubramanyan et al. encontraron un $R^2 = 0.55$ entre lactato y BEua, y de 0.41 entre Lactato y AG (32). Rocktaeschel et al. en su estudio encontró R^2 de 0,21, 0,3 y 0,31 cuando correlacionó lactato con BE, BEua y AG respectivamente (37) y en el estudio de Dhin et al., el R^2 de Spearman entre el lactato y el AG fue de 0.49 y entre el lactato y el AGc fue de 0.5 (38).

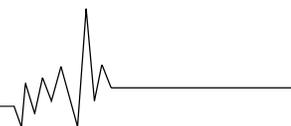
Tabla 4. Ecuaciones de regresión y significancia de la correlación para el cálculo de H^+ metabólico en el grupo total de UCI

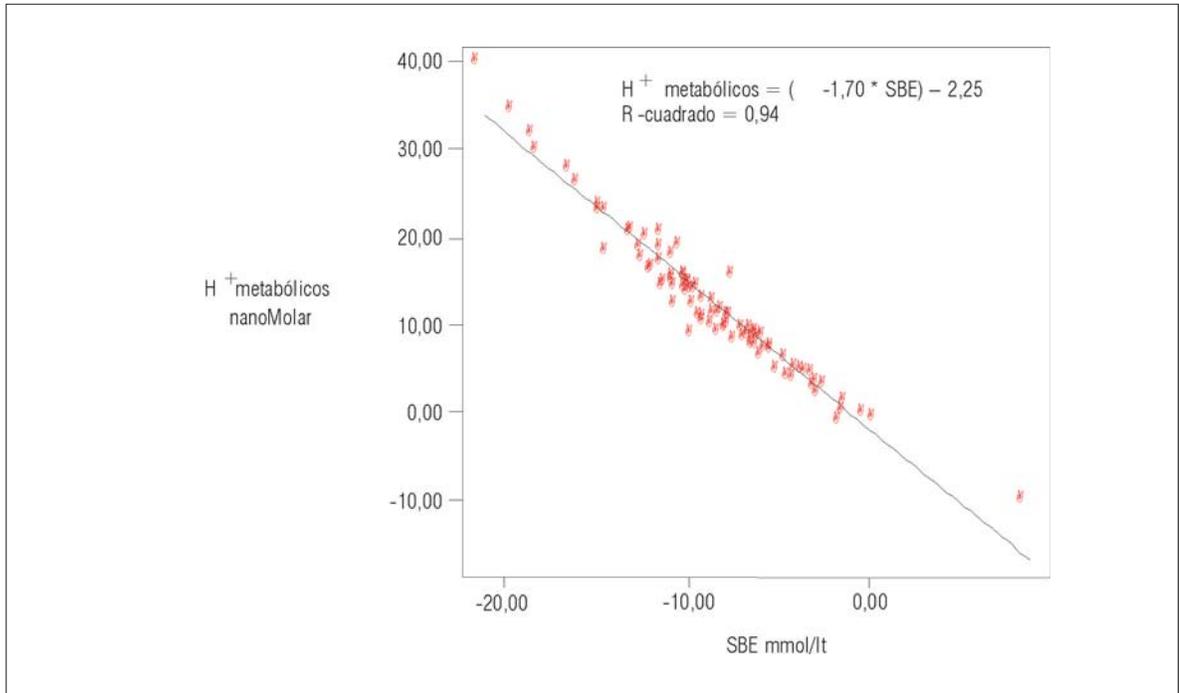
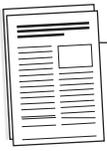
| Ecuación de correlación | R^2 | Correlación Pearson | Valor de la p |
|------------------------------------|-------|---------------------|---------------|
| $H^+met = (-1,70 * SBE) - 2,25$ | 0,94 | 0,972 | < 0,001 |
| $H^+met = (-1,28 * BEua) - 1,43$ | 0,48 | 0,693 | < 0,001 |
| $H^+met = (-1,15 * SIG) + 9,85$ | 0,37 | -0,610 | < 0,001 |
| $H^+met = (1,19 * AG) - 12,15$ | 0,22 | 0,551 | 0,001 |
| $H^+met = (1,30 * AGc) - 18,63$ | 0,28 | 0,525 | < 0,001 |
| $H^+met = (1,40 * LACTATO) + 7,22$ | 0,11 | 0,336 | 0,001 |

Se consideró la p significativa si < 0,01 (bilateral)

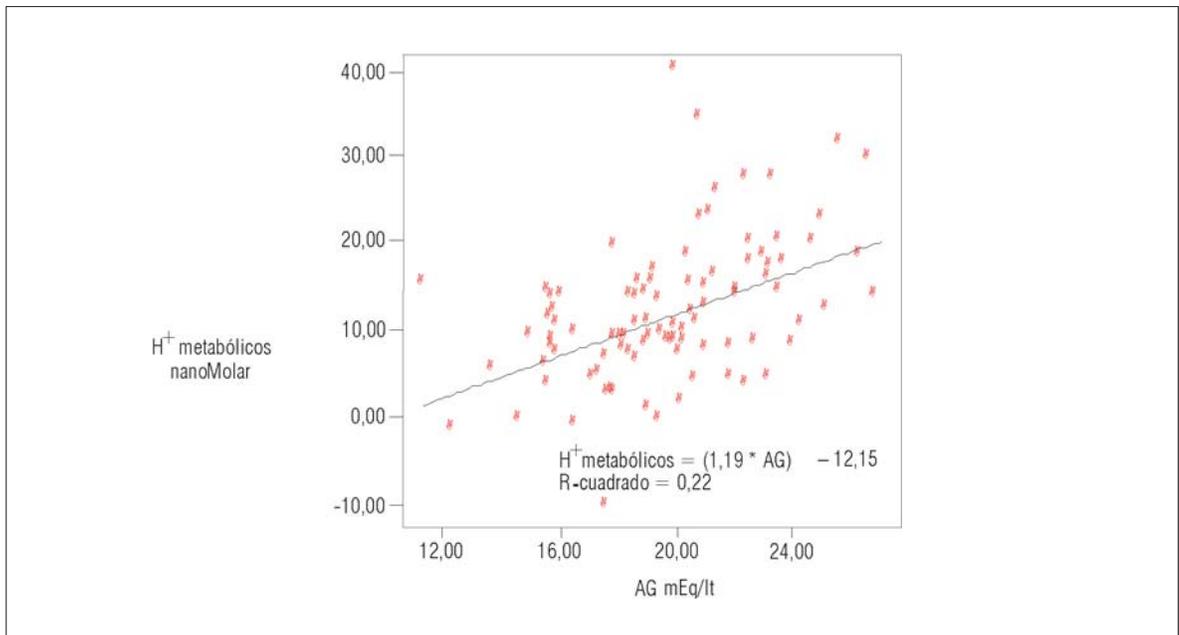


Gráfica 1. Diagrama de dispersión BEua - H^+ metabólicos.



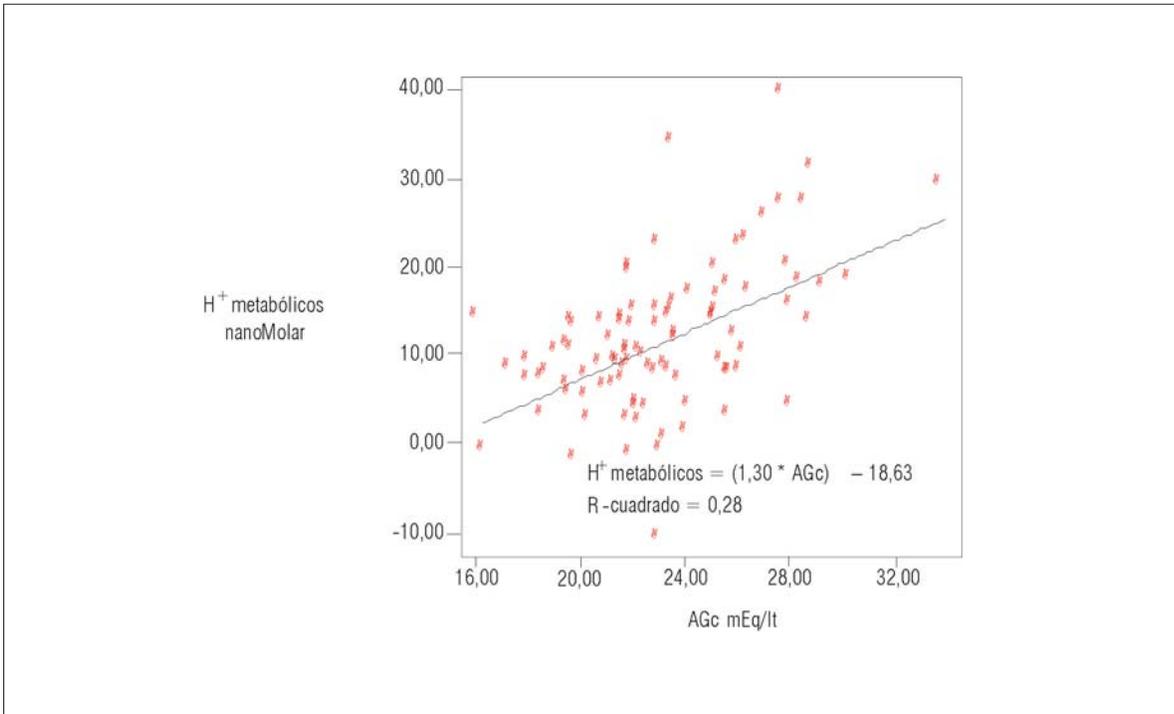


Gráfica 2. Diagrama de dispersión SBE - H^+ metabólicos.

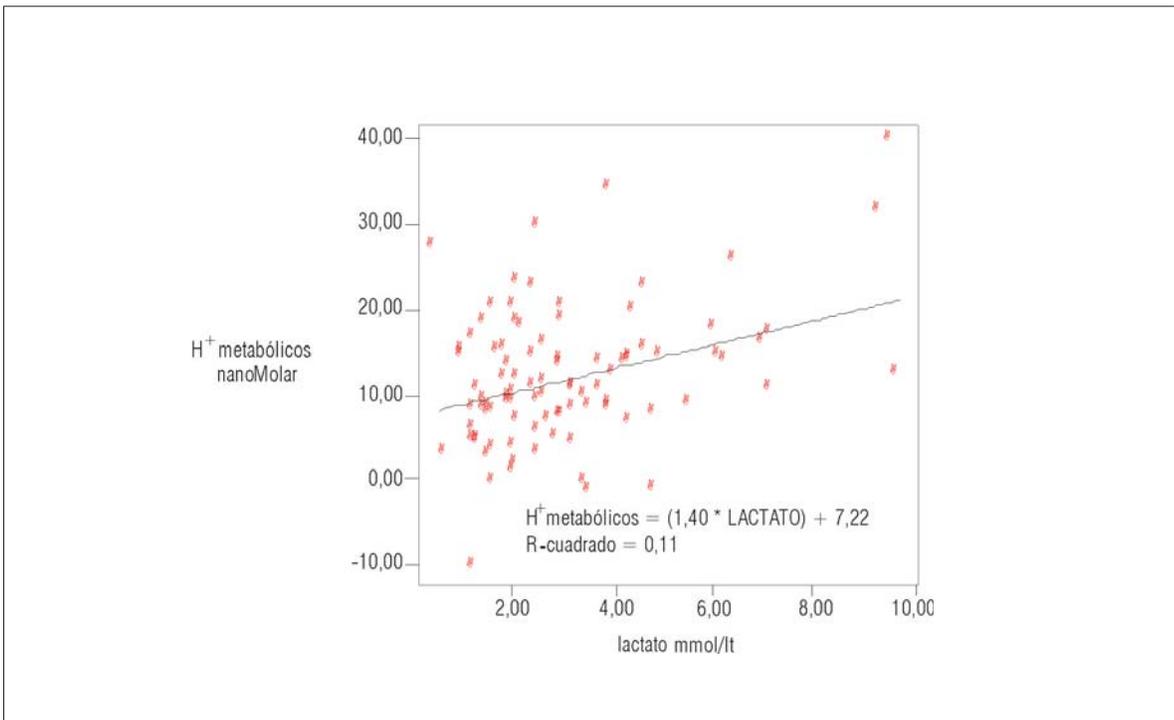


Gráfica 3. Diagrama de dispersión AG - H^+ metabólicos.

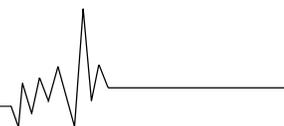


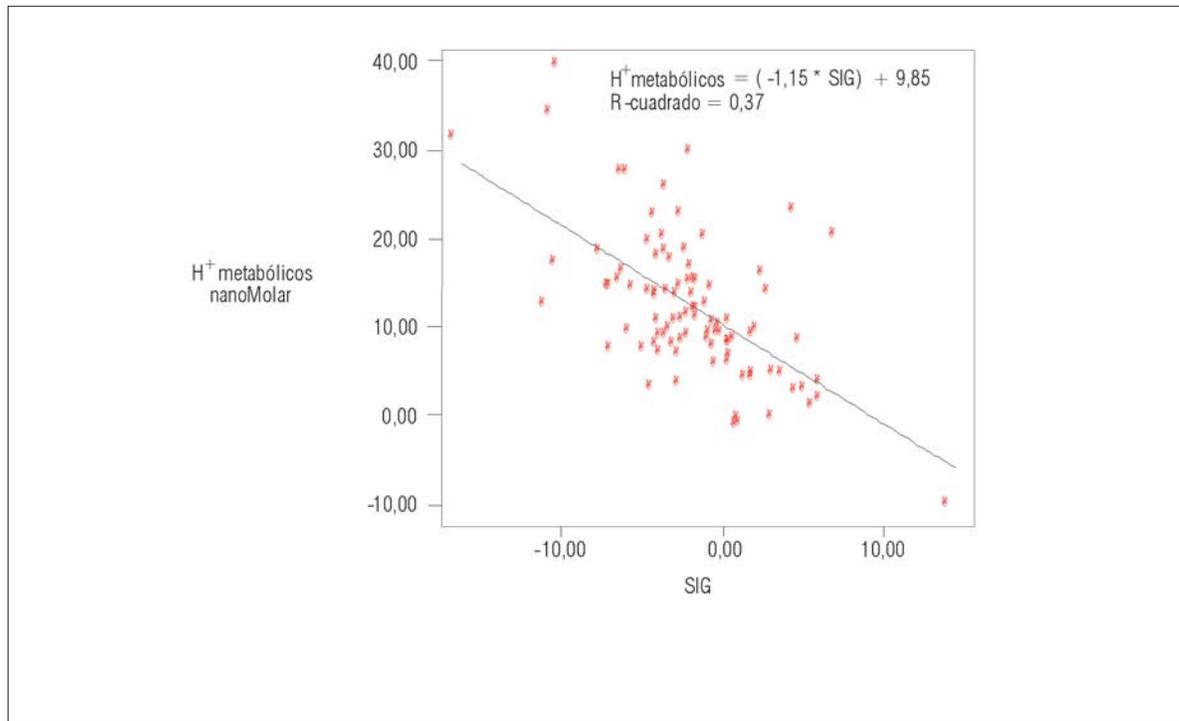


Gráfica 4. Diagrama de dispersión AGc - H⁺ metabólicos.



Gráfica 5. Diagrama de dispersión lactato - H⁺ metabólicos.





Gráfica 6. Diagrama de dispersión SIG - H^+ metabólicos.

Si bien es cierto que la fuerza de la relación es variable, también lo es que esta correlación casi siempre alcanza significancia estadística. En nuestro estudio todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas. Cabe resaltar que la mayor fuerza de asociación de nuestra medida fue con la SBE y el HCO_3^- , las cuales distaron un poco con respecto a las demás medidas. Por otra parte, en el análisis de subgrupo se evidenció que los resultados fueron semejantes, excepto con el lactato. La correlación con los H^+ metabólicos con el lactato no alcanzó significancia estadística en el grupo de pacientes médicos y tampoco hubo correlación en los pacientes quirúrgicos. Aunque razones como el tamaño de la muestra pueden explicar en algo estos resultados (en los médicos por ejemplo), sus principales causas no son claras y pueden incluir la contaminación de la muestra con residuos de los líquidos que irrigan los catéteres de donde se obtiene la muestra (39).

Hay algunos aspectos importantes que ameritan ser mencionados. En cuanto al tamaño de la muestra, en estudios previos presentados para evaluar las correlaciones, se han estudiado poblaciones de 77 pa-

cientes en el estudio de Kellum et al. (15) y 65 en el estudio de Gilfix et al. (16). Por su parte, Balasubramanyan et al. realizaron sus análisis con lactato sobre un total de 66 pacientes (32) y Moviat et al. en su estudio sobre acidosis metabólica incluyeron 50 pacientes (40). Nuestro trabajo se realizó con 94 pacientes, lo que parece ser adecuado para este tipo de análisis.

Por otra parte, es importante tener en cuenta la población estudiada. Al respecto, las poblaciones estudiadas previamente son diversas y han incluido pacientes pediátricos (28) pacientes con patologías específicas (15), pacientes generales de UCI (16,37) y pacientes de trauma vascular (34). Nuestra UCI maneja pacientes con patologías tanto médicas como quirúrgicas y pacientes con trauma, por lo que los datos se pueden extrapolar en nuestro medio a UCIs con poblaciones adultas semejantes.

El tema de los costos cobra mucha importancia en los actuales momentos teniendo en cuenta nuestro régimen de Seguridad Social. Los H^+ metabólicos se calculan a partir de datos que se encuentra en un análisis de gases arteriales. Este análisis tiene un costo actual en nuestra institución, perteneciente a la



red pública de la ciudad de Bogotá, de CO\$26.900 (pesos colombianos), unos US\$10. Si nosotros quiéramos utilizar el SIG para el análisis del EAB, los costos ascenderían a CO\$107.900 (US\$50), lo que implicaría un aumento marcado, cinco veces más. Con los análisis denominados «semicuantitativos» (BEua y AGc) los costos estarían entre CO\$51.500 y CO\$68.700 (US\$18 – US\$33). En función de los resultados se llega al mismo diagnóstico con los H⁺ metabólicos que con los otros modelos.

Además de los costos, hay que tener en cuenta el hecho de que la necesidad de realizar muchas medidas para establecer parámetros como el SIG, puede incluir un sesgo proveniente de los errores propios del proceso de medición. Los errores para cada uno de los componentes pueden ser aditivos. Se ha mencionado que estos errores, en el caso del SIG, pueden llegar a ser hasta de 10 meq/L, lo cual puede incidir en los resultados de los estudios (41). Esto es importante porque los H⁺ metabólicos tienen la ventaja de que requieren únicamente la medición de gases sanguíneos para su obtención (pH y PCO₂), lo que limita los potenciales errores de medición.

Vale la pena mencionar también que este estudio se realizó en la ciudad de Bogotá (2600 msnm), en la que el nivel de altitud tiene implicaciones fisiológicas particulares en el estudio del EAB. Por ejemplo Boning et al. sugieren que en la altitud hay una «defensa contra la acidosis láctica», debido a una mayor masa de hemoglobina amortiguadora y, posiblemente, una mejor respuesta ventilatoria ante los cambios del EAB durante el ejercicio (42). En nuestro estudio los resultados demuestran buenas correlaciones entre las variables que evalúan el componente metabólico similar a los resultados obtenidos en ciudades de menores alturas.

Desde el punto de vista científico, los propósitos generales para los cuales son desarrollados los modelos fisiológicos son de cuatro tipos: descriptivos, interpretativos, predictivos y explicativos. Desde el punto de vista descriptivo, los modelos matemáticos expresan relaciones cuantitativas en términos de ecuaciones. En este sentido, se ha criticado la exactitud matemática del modelo de Henderson y Hasselbalch; sin embargo, este hecho no conduce a errores numéricos que clínicamente representen defectos importantes del modelo (43). Por otra parte, desde el punto de vista clínico, la capacidad de pre-

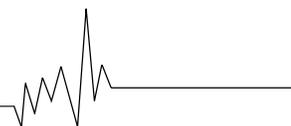
dicción de un modelo es fundamental. En este punto, el modelo físico-químico y el modelo de la BE han sido útiles en predecir resultados en UCI, no obstante los resultados contradictorios a los que han llegado algunos estudios (34,37,44,45,46). Por último, la principal fortaleza que se ha adjudicado al modelo de Stewart está en su capacidad explicativa, en cuanto a que ofrece información sobre la causa del proceso de acidosis (47, 48). Sin embargo, en el contexto del cuidado crítico no son muy frecuentes los pacientes cuya causa de acidosis metabólica no sean evidentes.

En nuestro medio, el tema del EAB en pacientes críticos fue abordado previamente por los doctores Henry Oliveros, Rodolfo Denis y María Rodríguez, quienes evaluaron la utilidad del cálculo de los aniones no medibles por la DIF como marcador temprano de disfunción orgánica múltiple en el paciente crítico. Este estudio concluyó que los aniones no medibles, evaluados de esta forma, no mostraron tener una mejor correlación con la puntuación de disfunción orgánica múltiple, comparada con la base exceso y el lactato en los pacientes con choque de cualquier etiología (49).

Las limitaciones de este estudio se pueden encontrar principalmente en dos aspectos que por razones logísticas no se tuvieron en cuenta en el análisis: el tipo de líquidos recibido por el paciente, y la intensidad de la reanimación. Estos factores, pueden afectar las variables que evalúan el EAB. Son bien conocidas, por ejemplo, las alteraciones de la SIG como respuesta a la infusión de coloides (50). Por lo tanto, hubiera sido deseable realizar un control en este aspecto para evaluar el comportamiento de las correlaciones.

Conclusiones

Del presente trabajo podemos concluir que, en la población estudiada, la medición de los H⁺ metabólicos presentó una correlación estadísticamente significativa con las variables que cuantifican el componente metabólico del EAB (lactato, SIG, SBE, BEua, AGc). La fuerza de la correlación fue más alta con la SBE. A partir de lo cual se puede plantear que la cuantificación del trastorno metabólico se podría realizar con variables como la SBE y los H⁺ metabólicos y, en casos más complejos, donde necesitemos analizar específicamente la





causa del mismo, el enfoque «semicuantitativo» (BEua, AGc) o el cálculo del SIG pueden ofrecer una mejor información.

Podemos plantear como perspectiva, evaluar posteriormente la capacidad predictiva de resultados adversos de los H⁺ metabólicos en un grupo definido de pacientes, especialmente aquellos donde la SBE ha demostrado tener poder estadístico de predicción de resultados en el paciente crítico.

Agradecimientos: Al Departamento de Archivo, Laboratorio Clínico y al personal que labora en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital El Tunal.

Conflicto de Intereses

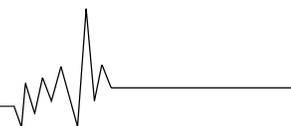
Ninguno de los autores tiene vinculación comercial con ninguno de los métodos o productos mencionados, por tanto no hay conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

- Carreira F, Anderson R. Assessing metabolic acidosis in the intensive care unit: Does the method make a difference? *Crit Care Med* 2004; 32(5):1227-28.
- Gauthier P, Szerlip H. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18:289-308.
- Henderson LH. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am. J. Physiol.* 1908; 21: 427-48
- Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebunden Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* 1917; 78: 112-44 (ver *Circ. Res.* 1970; 27: 1012)
- Van Slyke D. Studies of acidosis: XVII. The normal and abnormal variations in the acid-base balance of the blood. *J. Biol Chem* 1921; 48:153.
- Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948; 27:223-42.
- Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O, Engel K. The Acid-Base metabolism. A new approach. *Lancet* 1960; 1035-39.
- Siggaard-Andersen O, Engel K. A new acid-base nomogram. An improved method for calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12:177-86.
- Siggaard-Andersen O. Titrable acid or base of body fluids. *Ann NY Acad Sci* 1966; 133:41-58.
- Shires GT, Holman J. Dilution acidosis. *Ann. Intern. Med.* 1948; 28:557.
- Emmett M, Narins RG. Clinical use of the Anion Gap. *Medicine* 1977; 56(1):38-54.
- Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61:1444-61.
- Figge J, Rossing T, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117:453-67.
- Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992; 120:113-9.
- Kellum J A, et al. Strong ion gap: A methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995; 10(2): 51-5.
- Gilfix B, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993;8(4)187-97.
- Figge J, et al. Anion gap and hypalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26(11): 1807-10.
- Kellum J.A. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007; 35:2630-6.
- Bunker JP The Great Trans-Atlantic Acid-Base Debate. *Anesthesiology* 1965; 26:591-3.
- Brackett N, Cohen J, Schwartz W. Carbon dioxide titration curve of normal man. *New Engl J Med* 1965; 272(1):6-12.
- Brackett N, Wingo CH, Muren O, et al. Acid-Base response to chronic hypercapnia in man. *New Engl J Med* 1969; 280 (3):124-30.
- Arbus G, Hebert L, Levesque P, et al. Characterization and clinical application of the «significance band» for acute respiratory alkalosis. *New Engl J Med* 1969; 280(3):117-23.
- Severinghaus J. Acid-Base balance Nomogram - A Boston - Copenhagen detente. *Anesthesiology* 1976;45(5):539-41.
- Masoro EJ. An overview of Hydrogen ion regulation. *Arch. Intern. Med.* 1982, 142(5): 1019-23.
- Masoro EJ, Siegel PD. Equilibrio Acido-Base: Su fisiología y fisiopatología. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1973.
- Hinkle PC, McCarty RE. Cómo fabrican ATP las células. *Investigación y Ciencia* 1978; 20:58-75.
- Cruz LE. Guía para el taller de análisis de gases sanguíneos. Material escrito del XIX Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación. Manizales, Colombia, 1991.
- Ordoñez CA, Buitrago R. Interpretación clínica de los gases sanguíneos. *Colombia Médica (Cali)* 24(3): 98-104, 1993.
- Cruz, LE.: VIDEO «Aspectos Fisiológicos de la Homeostasis Acido-Base», presentado en la Carrera de Terapia Física como medio docente de pregrado, utilizable por los estudiantes de Medicina. Abril 1995.
- Cruz, LE. «Aspectos Fisiológicos de la Homeostasis Acido-Base». Memorias del Curso Teórico y Práctico sobre Equilibrio Hidro-Electrolítico y Acido Base en Medicina Veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Abril de 1998.
- Cruz, LE. «Guías para el análisis de Gases Sanguíneos». Lectura para el Taller de Gases Sanguíneos del V Congreso Colombiano de Terapia Respiratoria. Universidad Manuela Beltrán, Bogotá D.C., Agosto 2001.
- Balasubramanyan N, et al. Unmeasured anions identified by the Fencel-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1577-81.
- Kraut J, Madias N. Serum Anion Gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:162-74.
- Kaplan L, Kellum J. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004; 32(5): 1120-4.
- Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Diagnóstico. En *Epidemiología Clínica. Aspectos fundamentales*. Segunda Edición. Masson. 2002. 43-95.
- Coibelli C, Carson E. Introduction to modeling in physiology and medicine. Academic Press Series in Biomedical Engineering. Elsevier, 2008.
- Rocktaeschel J, et al. Unmeasured anions in critically ill patients: Can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003; 31(8): 2131-6.
- Dinh CH, et al. Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactatemia. *Emerg Med J* 2006; 23: 627-9.
- Aduen J, Bernstein WK, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A, Davison L, Chernow B. Relationship between blood lactate concentrations and ionized calcium, glucose, and acid-base status in critically ill and noncritically ill patients. *Crit Care Med* 1995; 23(2): 246-52.
- Moviat M, et al. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003; 7(3): R41-5.
- Story et al. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: Anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. *Anesthesia* 2002; 57: 1109-14.
- Böning D, Rojas J, Serrato M, Reyes O, Coy L, Mora M. Extracellular pH defense against lactic acid in untrained and trained altitude residents. *Eur J Appl Physiol.* 2008 May;103(2):127-37.



43. Po H N, Senozan NM. The Henderson-Hasselbalch equation: Its History and Limitations. *J Chem*. 78(11):1499-503.
44. Cussack R.J, Rhodes A, Lochhead P et al. The Strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult UCI. *Intensive Care Med* 2002; 28: 864-9.
45. Smith I, Kumar P, Mohillo S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27:74-83
46. Kaplan L, Kellum J. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* 3008; 29(6):662-6.
47. Constable P Stewart approach is not always a practical clinical tool. Letters to the editor, response. *Anesth Analg* 2004; 98:264-79.
48. Kellum J. Determinants of Plasma Acid-Base Balance. *Crit Care Clin* 2005; 21:329-46.
49. Oliveros H, Denis R, Rodríguez M. Evaluación del desempeño de los aniones no medibles calculados por la diferencia de ion fuerte como marcador de disfunción orgánica múltiple. *Acta Colombiana de Cuidados Intensivos* 2003; 6(2): 129-40.
50. Rehm M, Orth V, Scheinraber S, et al. Acid-Base change caused by 5% Albumin versus 6% Hidroxyethyl Starch solutions in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2000; 93: 1147-83.





Medición de éxito y fracaso en extubación y su relación con los indicadores clínicos convencionales, en pacientes de Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) en el Hospital Santa Clara de Bogotá

Measuring the success or failure of extubation and its relation with conventional clinical indicators in patients of the intensive care unit (ICU) of Santa Clara Hospital in Bogotá, Colombia

Marcela Martín⁽¹⁾; Guillermo Ortiz⁽²⁾; Antonio Lara⁽³⁾; Mario Pereira⁽³⁾; Esneda Rocha⁽³⁾; Andrea Gómez⁽³⁾

Resumen

Introducción: el 60% de los pacientes ingresados en UCI requieren ventilación mecánica y un 40% del tiempo de ventilación se emplea en su discontinuación

Objetivo: medir la frecuencia de reintubación en pacientes de UCI y los factores relacionados, así como los puntajes de indicadores clínicos convencionales utilizados para discriminar el éxito y fracaso al discontinuar la ventilación mecánica.

Materiales y métodos: estudio de cohorte descriptivo concurrente, en pacientes hospitalizados en UCI, entre julio 1^o de 2008 y febrero 28 de 2009. Se incluyeron pacientes en ventilación mecánica que fueron llevados a prueba de respiración espontánea y medición de predictores de éxito de extubación. El desenlace principal fue reintubación. Se realizó un análisis descriptivo de la población, patologías asociadas, mediante APACHE, Tobin, cuff leak, GLASGOW, puntaje de vía aérea y análisis de subgrupos.

Resultados: se siguió una cohorte de 132 pacientes hospitalizados en UCI. La frecuencia de reintubación fue de 7,5% IC(3 a 12%). Los promedios de las mediciones fueron: APACHE 15 IC 95%(14 a 16), Tobin: 38 (36 a 40), puntaje de vía aérea: 4 (3.8 a 4.4) cuff leak: 190 (175 A 204). El éxito del destete ventilatorio fue de 92,5%, atribuido al seguimiento de un protocolo para destete involucrando varios predictores

Abstract

Introduction: 60% of patients admitted to the ICU require mechanical ventilation, and 40% of ventilation time is consumed in its discontinuation.

Aim: To measure the frequency of reintubation in patients of the ICU, together with its related factors. To describe the scores of conventional clinical indicators used to discriminate success from failure in weaning from mechanical ventilation.

Design: Descriptive concurrent cohort study.

Population: Adult patients hospitalized in the ICU between July 1, 2008, and February 28, 2009. The study enrolled patients on mechanical ventilation who underwent spontaneous respiration testing and measurement of predictors of successful extubation.

Measurement: The main outcome was reintubation. A descriptive analysis of the population was carried out, together with associated pathological conditions, APACHE, TOBIN, CUFFLEAK, GLASGOW, Airway Score, and subgroup analysis.

Results: A cohort of 132 patients admitted to the ICU was followed up. The frequency of reintubation was 7.5% CI (3 to 12%). Average measurements were: Apache 15 CI 95% (14 to 16), TOBIN 38 (36 to 40), Airway Score 4 (3.8 to 4.4) CUFFLEAK 190 (175 to 204). The rate of successful weaning from ventilation was 92.5%, presumably due to application of a weaning protocol including several clinical predictors that help

(1) Medicina Interna, Neumología. Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

marcemartin76@hotmail.com
(2) Medicina Interna, Neumología, Cuidados Intensivos. Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia. ortiz_guillermo@hotmail.com

(3) Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: marcemartin76@hotmail.com ortiz_guillermo@hotmail.com

Recibido: 26/05/2009.

Aceptado: 03/06/2009.

clínicos que ayudan confiablemente a discriminar éxito y fracaso. La sepsis se fue la principal causa patológica de ingreso para falla de extubación, no parece existir asociación entre reintubación y comorbilidad al ingreso a UCI.

Conclusión: dada la baja frecuencia del desenlace de reintubación en la población estudiada no se puede establecer asociación entre estas variables. Valdría la pena realizar análisis de decisiones para calcular el riesgo-beneficio de extubar pacientes mas tempranamente.

Palabras clave: ventilación mecánica, extubación, reintubación.

to securely discriminate success from failure. Sepsis was shown to be the main pathological cause of admission associated with failed extubation. There is apparently no association between reintubation and comorbidity on admission to the ICU.

Conclusion: Due to the low frequency of the outcome of reintubation in the study population, no association between these variables can be found. It would be worthwhile to carry out decision analysis in order to calculate the risk-benefit relationship of earlier extubation of patients.

Key words: mechanical ventilation, extubation, reintubation.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 145-150.

Introducción

La discontinuación de la ventilación mecánica es un proceso importante para los desenlaces clínicos de los pacientes, la suspensión prematura de este proceso incluye dificultad en el restablecimiento de una vía aérea artificial y compromiso en el intercambio gaseoso; la demora innecesaria incrementa el riesgo de complicaciones como neumonía (1), trauma de la vía aérea (2, 3) y aumento de costos hospitalarios (4). Se estima que cerca de 40% del tiempo de los pacientes en ventilación mecánica se emplea en su discontinuación.

Diversos parámetros predictores de éxito en el proceso de extubación, descritos en la literatura mundial como el índice de Tobin < 110 , puntaje de vía aérea (< 7), Test de Cuff leak (> 100) capacidad vital (CV) mayor de 250-300 ml, presión inspiratoria máxima (PIM) mayor de 20 cmH₂O y tolerancia a la respiración espontánea durante 1 hora, no aseguran el éxito en el 100%.

A partir del uso de varios indicadores clínicos como protocolo, buscamos identificar los posibles factores asociados al éxito durante la discontinuación de la ventilación mecánica.

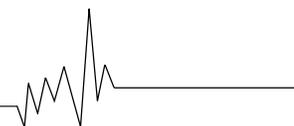
Objetivo

Medir la frecuencia de reintubación en pacientes de UCI y factores relacionados.

Describir los puntajes de indicadores clínicos convencionales, utilizados para discriminar el éxito y fracaso al discontinuar la ventilación mecánica.

Materiales y métodos

Se seleccionaron en orden consecutivo los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo entre julio 2008 y febrero 2009, que cumplieron los siguientes criterios: pacientes en ventilación mecánica con: a) mayores de 18 años; b) resolución de su patología de ingreso a UCI; c) signos vitales estables, TAS ≥ 90 mm Hg, y TAD ≥ 60 mm Hg sin requerimiento de alto soporte inotrópico; d) ausencia de desorden hidroelectrolítico severo o metabólico; e) Oxigenación: PaO₂ > 60 o SaO₂ > 90 con FiO₂ $< 0,5$ y PEEP < 8 ; f) Ventilación: volumen minuto < 12 L/min, frecuencia respiratoria > 10 y < 35 resp/min, volumen corriente > 5 ml/Kg, presión inspiratoria max > 25 cmH₂O, presión de soporte < 12 , g). Predictores de éxito: puntaje de vía aérea menor a 7 escala de protección de la vía aérea, postulada por Coplin (Tabla 1) (5). Este puntaje evalúa la efectividad de la tos, reflejo nauseoso, y cuatro características que tienen que ver con la producción de secreciones, como abundancia de secreciones, viscosidad, necesidad de frecuencia de succión y características del esputo; índice de Tobin < 110 (frecuencia respiratoria/volumen corriente [FR/VT])(6); cuff leak > 110 prueba predictora de estridor postextubación(7), por obstrucción de la vía aérea





post extubación y tolerancia a prueba de respiración espontánea por 1 hora (paciente colocados en PS 5-8 cm H₂O PEEP 5 cm H₂O FiO₂ 40% durante 60 minutos, en donde se evalúan cambios hemodinámicos y ventilatorios (8,9) (Tabla 2).

Criterios de exclusión: a) Inestabilidad hemodinámica; b) Glasgow inferior a 6; c) Fracaso en tres pruebas de liberación de vía aérea, basadas en protocolo de Freeman (10), como se indica en la figura 1; e) requerimiento de ventilación mecánica menor de 48 horas. La falla de extubación fue definida como nuevo requerimiento de ventilación mecánica después de 48 horas de suspensión

Se revisó en las historias clínicas de los pacientes índice de APACHE al ingreso, TISS en el día de la extubación, comorbilidades de bases, diagnóstico de

ingreso a UCI y tiempo de estancia hospitalaria. Se realizó medición de siguientes indicadores clínicos para extubación: Tobin, cuff leak, puntaje de vía aérea, medición de VC, PIM y Glasgow, los cuales fueron registrados en una base datos; posteriormente se llevaron a prueba de respiración espontánea realizada en CPAP + PS durante 1 hora. Los pacientes que cumplían exitosamente las pruebas eran llevados a extubación, en los que no, nuevamente se repetían a las 24 y 48 horas después y si persistía el fracaso en la prueba de respiración espontánea y en el resto de indicadores clínicos se les realizaba traqueostomía. El desenlace principal fue frecuencia de reintubación; se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes y un análisis por subgrupos, con los pacientes que presentaron reintubación. Los datos se procesaron en STATA 10.

Tabla 1. Puntaje de cuidado de la vía aérea.

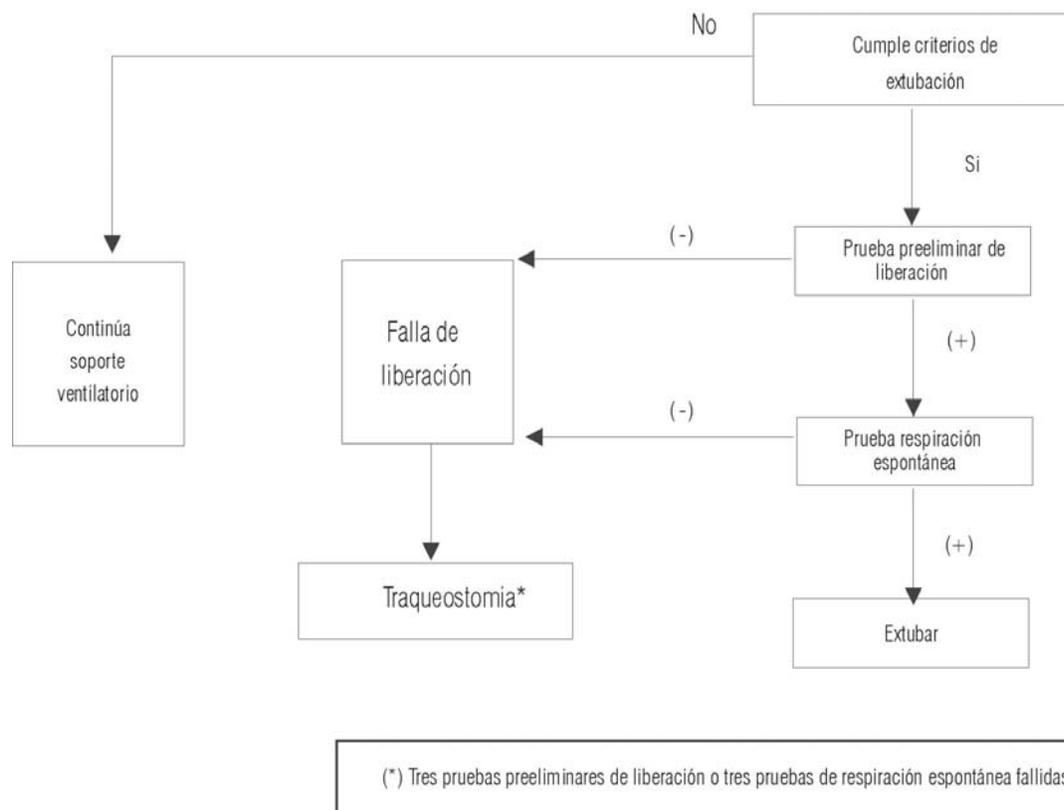
| Tos espontánea | | Deglución | | Cantidad esputo | |
|----------------|----------|-----------|----------|-----------------|-----------|
| 0 | Vigorosa | 0 | Vigorosa | 0 | Ninguno |
| 1 | Moderada | 1 | Moderada | 1 | Poco |
| 2 | Débil | 2 | Débil | 2 | Moderado |
| 3 | Ninguna | 3 | Ninguna | 3 | Abundante |

| Viscosidad esputo | | Frecuencia succión (Ultimas 8 horas) | | Características esputo | |
|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------|------------------------|----------|
| 0 | Mucoide | 0 | Cada 3 horas | 0 | Claro |
| 1 | Espumoso | 1 | Cada 2 horas | 1 | Mucoide |
| 2 | Espeso | 2 | Cada hora | 2 | Amarillo |
| 3 | Espeso y Adherente | 3 | < 1 hora | 3 | Verde |

Tabla 2. Parámetros que sugieren prueba de liberación fallida.

- TAS < 90 o > 180 mm Hg, o disminución > 20%
- FC > 140 o < 50 x min, o aumento > 20%
- FR > 35 x min
- Signos de dificultad respiratoria
- PaCO₂ aumento > 10 mm Hg, o disminución pH > 0,10
- Sat O₂ < 90%
- Diaforesis, agitación, deterioro de conciencia





EN EL ORIGINAL ESTA FIGURA VIENE NOMBRADA COMO TABLA 3. SE CAMBIO POR FIGURA 1. CONFIRMAR SI ESTÁ BIEN EL CAMBIO.

Figura 1. Protocolo de retiro de ventilación mecánica sugerido por Freeman.

Resultados

Entre junio 2008 a febrero 2009 fueron seleccionados, 134 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; en la tablas 3 y 4 se indican las características de la población al ingreso a la unidad de cuidado intensivo (Figura 2).

Teniendo en cuenta los efectos adversos en la demora de la discontinuación de la ventilación mecánica (neumonía, lesión de vía aérea, aumento de estancia hospitalaria, aumento de costos), los grupos interdisciplinarios en UCI deben buscar estrategias que identifiquen tempranamente los pacientes que pueden ser llevados a un destete con éxito, además de buscar factores de riesgo correlacionados con la demora en la discontinuación de la ventilación mecánica.

En nuestro estudio, realizado con la población de la unidad de cuidados intensivos (UCI) del hospital Santa Clara, la cual recibe pacientes tanto quirúrgicos, neurológicos y médicos, se utilizaron y midieron algunos parámetros clínicos (Tobin, Test fuga del manguito y puntaje de la vía aérea), para asociarlos con falla de extubación (definida previamente), con el objetivo de establecer predictores de éxito o fracaso, extrapolables a nuestra población. También asociar el desenlace con algunas patologías de ingreso a UCI (Tabla 5).

De los pacientes en ventilación mecánica, 92,5% fueron extubados satisfactoriamente. Este hallazgo se correlaciona con las altas tasas de éxito obtenidas en el trabajo de Freeman y cols., quienes realizaron prueba de respiración espontánea como protocolo de destete de ventilación mecánica, buscando un momento adecuado para la realización de la traqueostomía y la liberación de la vía aérea.





Tabla 3. Características de la población al ingreso a UCI

| | n(132) |
|---|------------------|
| Edad en años (promedio (IC 95%)) | 53 (1,38) |
| Proporción de mujeres ((IC 95%)) | 36% (28,3- 44,8) |
| Pacientes con DM (IC 95%) | 15%(8-21%) |
| Pacientes con HTA (IC 95%) | 26%(19,2 - 34,4) |
| Pacientes con falla cardiaca (IC 95%) | 14% (8,1- 20,1) |
| Pacientes con enfermedad coronaria (IC 95%) | 12% (6,3- 17,5) |
| Otras patologías | 75% (67,9- 82,7) |
| Causa del ingreso a UCI | |
| Trauma | 17% (10- 23) |
| Patología cardiaca | 16% (10-22) |
| Falla renal | 15% (9-21) |
| Falla respiratoria | 82% (76- 89) |
| Alteración metabólica | 15% (09-21) |
| Sepsis | 41% (32-49) |
| Neurológica- | |
| Quirúrgica | 9% (4- 14) |
| No quirúrgica | 15% (9-21) |
| Apache al ingreso (promedio (IC 95%)) | 15 (14 a 16) |

Nota : los pacientes pueden tener mas de una causa de ingreso a la unidad de cuidado intensivo.

EN EL ORIGINAL ESTA FIGURA VIENE NOMBRADA COMO TABLA 5. SE CAMBIO POR FIGURA 2. CONFIRMAR SI ESTÁ BIEN EL CAMBIO.

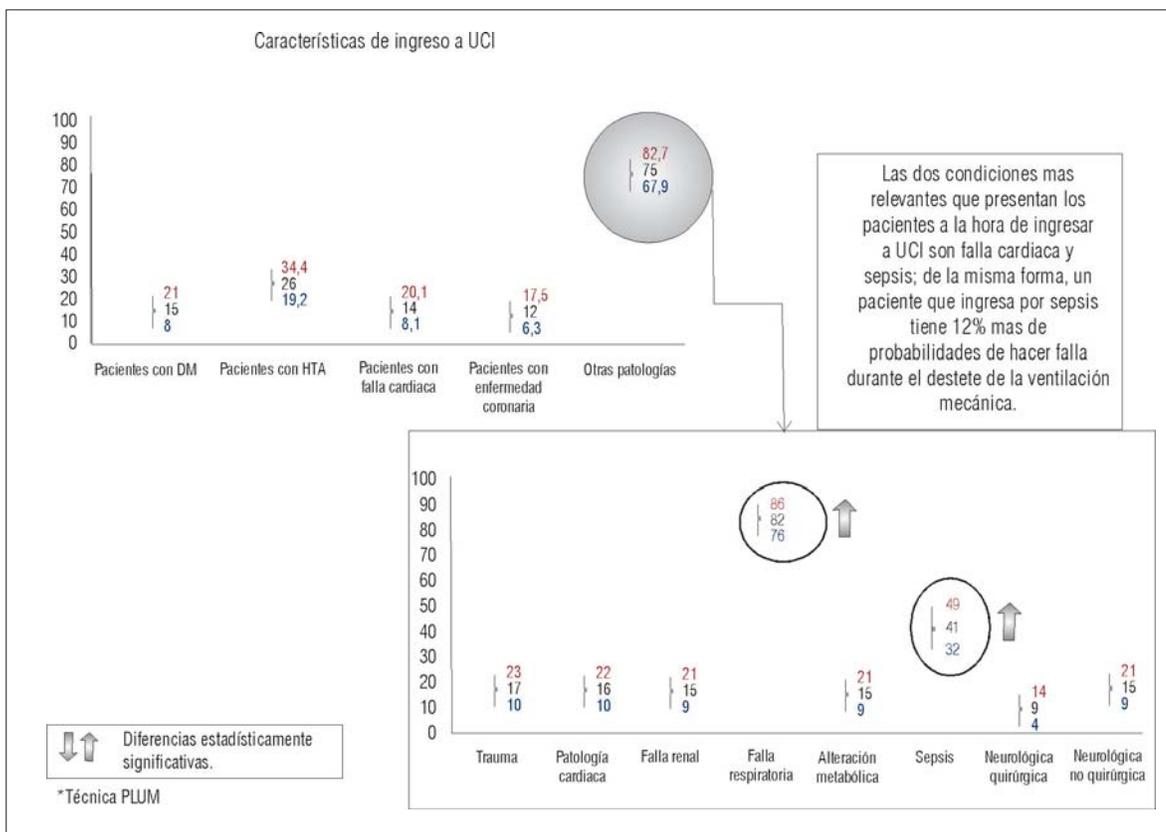


Figura 2. Características clínicas de los pacientes al ingreso.

Tabla 4. Indicadores clínicos en el momento de la extubación.

| n:134 | |
|---------------------------------------|------------------|
| TISS (IC 95%) | 30 (29,7 - 31,5) |
| Glasgow | |
| 6-9 | 10,5% (5-15) |
| 10-12 | 19,5% (12-26) |
| 13-15 | 70% (62 - 77) |
| Tiempo de ventilación mecánica (días) | 5 (4- 6) |

Tabla 5. Predictores clínicos de extubación.

| n: 134 | |
|----------------------|--------------------|
| Tobin | 38,4 (36,3 - 40,5) |
| Tobin <40 | 60% |
| Tobin 40-80 | 38% |
| >80 | 2% |
| Puntaje de Vía Aérea | 4 (3,7 - 4,3) |
| Cuf Leak Test | 194 (179-209) |

Sólo 7,5% de la población estudiada presentó criterios de falla de extubación; la baja frecuencia del desenlace de reintubación en la población estudiada no puede establecer asociación entre las variables clínicas utilizadas.

Nuestro trabajo encontró a la sepsis como factor de riesgo de falla en el proceso de discontinuación de ventilación mecánica, resultado no descrito previamente en la literatura mundial.

Conclusiones

Debido a la baja frecuencia del desenlace de reintubación, valdría la pena realizar análisis de decisiones para calcular el riesgo-beneficio de extubar pacientes más tempranamente, ya que esto podría contribuir a la optimización de los recursos en las UCIs colombianas

Conflicto de intereses

No se declararon conflicto de intereses.

Referencias

- Moller M, Slaikou J, Bonelli P, Davis A, Hoogboom J, Bonnell B. Early tracheostomy versus late tracheostomy in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2005; 189: 293-6.
- Steen JA, Lindholm CE, Brdlik GC, Foster CA. Tracheal tube forces on the posterior larynx: index of laryngeal loading. *Crit Care Med* 1982; 10: 186-9.
- Kastanos N, Estopa MR, Marin PA, Xaubet MA, Agusti-Vidal A. Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution and predisposing factors. A prospective long term study. *Crit Care Med* 1983; 11: 362-7.
- Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, Al Shimemeri A. Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: A cohort study and literature review. *Critical Care Forum* 2004; 8: R347-R352.
- Coplin W, Pierson D, Cooley K, Newell D, Rubenfeld G. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1530-6.
- Yang K, Tobin M. A prospective study of indices predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1445-50.
- Miller R, Randolph C. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996; 110: 1035-40.
- Esteban A, Frutos F, Tobin M, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332: 345-50.
- Esteban A, Alia I, Tobin M, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcomes of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 512-9.
- Freeman B, Kennedy C, Robertson E, Coopersmith C, Schallom M, et al. Tracheostomy protocol: experience with development and potential utility. *Crit Care Med* 2008; 36: 1742-8.





Higiene oral

Estrategia útil para la prevención de neumonía asociada al ventilador

Oral hygiene: a useful strategy for the prevention of ventilator-associated pneumonia

Carlos Carvajal⁽¹⁾, Emili Díaz⁽²⁾

Resumen

La ventilación mecánica (VM) es una práctica frecuente (1 de cada 3) en el manejo de pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI), con claras indicaciones y con complicaciones como cualquier otro procedimiento invasivo. La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una frecuente complicación infecciosa de los pacientes en intubación oro-traqueal (IOT), afectando entre 8% a 28% de los pacientes, lo que genera un impacto en la morbilidad y mortalidad.

En consecuencia, la prevención de NAV surge como una estrategia muy importante para el control de dicha patología. Se han propuesto diferentes estrategias para prevenir el desarrollo de NAV; prevención de transmisión cruzada, prevención de colonización del tracto digestivo superior y mantenimiento y cuidado de la vía aérea artificial y natural.

Dentro de estas estrategias de prevención, la higiene oral es una herramienta útil, que busca no sólo la descontaminación de la placa dental, mediante el uso de antisépticos tipo clorhexidina, sino la remoción mecánica con el cepillado. La higiene oral a pesar de ser una estrategia que va mucho más allá del uso de antisépticos, no ha sido ampliamente estudiada.

Luego de revisar la literatura médica, se sabe que el uso de antisépticos orales tipo clorhexidina, disminuye el riesgo de NAV aunque en el momento no existe un consenso acerca de cómo se debe realizar la higiene oral.

Palabras clave: cuidado oral, higiene oral, clorhexidina, antisépticos, neumonía asociada al ventilador.

Abstract

Mechanical Ventilation is a common practice (1 of every 3) in the management of critically ill patients; it has clear indications and complications, as any other invasive procedure. Ventilator-associated-pneumonia (VAP) is a frequent infectious complication in patients with orotracheal intubation, affecting between 8 and 28% of them. Its morbidity and mortality are high. As a result, all strategies aimed at preventing VAP are key factors in controlling this condition. Several strategies for the prevention of the development of VAP have been proposed: prevention of cross-transmission, prevention of colonization of the upper digestive tract, and maintenance and care of the natural and artificial airway. Among the prevention strategies, oral hygiene is a useful tool. It seeks not only the decontamination of dental plaque through the use of oral antiseptics like chlorhexidine, but also mechanical removal of dental plaque through use of the toothbrush. Although oral hygiene is a strategy that goes far beyond the use of antiseptics, this topic is the only one that has been widely studied. A review of medical literature shows that, although it is recognized that oral antiseptics like chlorhexidine reduce the risk of VAP, there is currently no consensus about how dental hygiene should be carried out.

Key words: Oral care, oral hygiene, chlorhexidine, antiseptics and, ventilator-associated pneumonia.

(1) Residente Cuidados Intensivos, Clínica Shaio. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

(2) Intensivista. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

Correspondencia: Carlos Alberto Carvajal Mojica, MD. Unidad de Cuidado Intensivo – Fundación Clínica Shaio. cabetus@yahoo.com.ar

Recibido: 12/06/2009.
Aceptado: 23/06/2009.

Introducción

Los grandes avances en el tratamiento de los pacientes críticos han resultado en una mayor tasa de sobrevivencia y mayor número de pacientes que requieren terapia intensiva y soporte ventilatorio. Tan es así, que una tercera parte de los pacientes en la UCI requieren VM por un periodo promedio de 5,9 días (1).

Aunque han surgido algunas alternativas a la VM, como la ventilación no invasiva (VNI), estrategia recomendada en población seleccionada como en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el manejo de la falla respiratoria hipoxémica secundaria a edema agudo de pulmón (2), muchos pacientes con falla respiratoria requieren IOT e inicio de VM con múltiples consecuencias.

En este sentido, el aumento en el riesgo de infección es una de las más importantes complicaciones de la VM, y la neumonía asociada al ventilador (NAV) (neumonía asociada a la intubación y neumonía asociada al tubo oro-traqueal (3) continúa complicando el curso de 9% – 67% de los pacientes en VM, con tasas en Estados Unidos de 4,4 a 15,7 casos por 1000 días de ventilación mecánica (4).

La neumonía nosocomial es la segunda causa de infección nosocomial, después de la infección urinaria, y las tasas de neumonía son más altas en la UCI que en la sala general de hospitalización; de hecho la ventilación mecánica aumenta entre 6 y 10 veces el riesgo de neumonía (5,6).

A pesar del avance en el soporte de los pacientes, la NAV sigue generando un impacto en morbilidad y mortalidad (7), aumenta la estancia hospitalaria entre 5 y 9 días (5), incrementa los costos de cuidado en aproximadamente U\$ 40.000 (8), responde a 50% de la prescripción de antibióticos (9) y tiene una mortalidad cruda que varía dependiendo de la serie entre 30% – 70%, con una mortalidad atribuible cercana a 50% (10).

En consecuencia, se han propuesto diferentes estrategias para prevenir el desarrollo de NAV, las cuales abarcan tres niveles: a) Prevención de transmisión cruzada; b) Prevención de colonización del tracto digestivo superior y el riesgo de inhalación y c) Mantenimiento y cuidado de la vía aérea artificial y natural (Figura 1). Si bien las guías publicadas avalan el uso de antisépticos orales, tipo clorhexidina, en al-

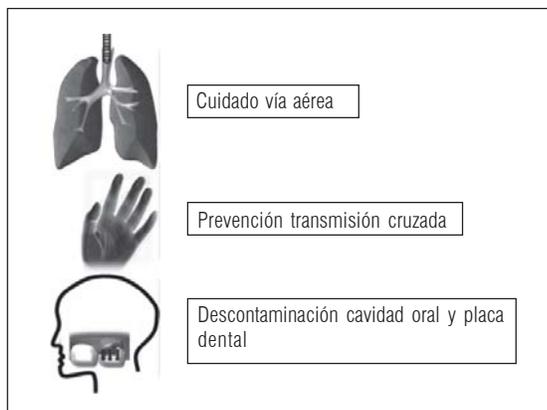


Figura 1. Niveles de prevención de neumonía asociada a ventilación (NAV).

gunos grupos de pacientes como aquellos sometidos a cirugía cardiovascular (11,12), la higiene oral, que abarca tanto el cepillado como el uso de antisépticos orales, se menciona frecuentemente en algunos documentos pero no hay claridad acerca de cómo realizarla, el tipo de compuesto a utilizar y el número de veces al día.

Se realizó una búsqueda de los artículos publicados en inglés o español, indexados en PubMed (desde enero de 1980 hasta marzo de 2009), usando las palabras claves: «oral care OR oral hygiene OR chlorhexidine AND ventilator-associated pneumonia», encontrando 113 artículos, con 32 revisiones y 3 meta-análisis. Con esta información se intentó hacer una aproximación al tema de cuidado oral, con el fin de aclarar algunos conceptos y proponer una estrategia de cuidado oral actualizada.

Perspectiva de la prevención desde la patogénesis

La neumonía resulta de la invasión microbiana del tracto respiratorio inferior y del parénquima pulmonar. Se han propuesto cuatro rutas de acceso de patógenos al pulmón: la aspiración desde la orofaringe, la inhalación por colonización del circuito del ventilador, la inoculación directa y la propagación hematogena desde catéteres intravasculares infectados o por translocación bacteriana (5,13) (Figura 2).

Dado que la aspiración de patógenos desde la orofaringe es la ruta más frecuentemente implicada en la génesis de la NAV, existen algunos reservorios

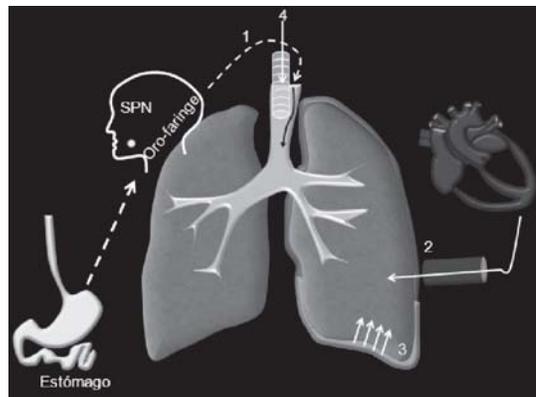


Figura 2. Dentro de la fisiopatología de la NAV se han descrito: 1) La aspiración de bacterias desde la orofaringe (ruta más frecuentemente implicada), 2) Vía hematogena, 3) Extensión por contigüidad y 4) Inhalación o inoculación directa (rutas raras) (5; 13).

de bacterias implicados como el estómago, los senos paranasales, el «biofilm» del tubo orotraqueal, el área subglótica (entre el neumatoponador del tubo orotraqueal y las cuerdas vocales) y la placa dental (13,14). Dentro de estos reservorios, la cavidad oral, colonizada por microorganismos desde las primeras 18 horas de vida y con más de 300 especies entre aerobios y anaerobios (15,16), es una fuente importante de microorganismos, debido a que en las primeras 48 horas de ingreso a la UCI existe un cambio de la flora habitual por gérmenes que tradicionalmente se asocian a NAV como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (17-20).

Dentro de la cavidad oral la placa dental es un sistema complejo y dinámico, que se asocia a microorganismos embebidos en una matriz extracelular, la cual puede ser colonizada por gérmenes y se relaciona con el desarrollo de NAV (21). Se calcula que 1ml de placa dental puede contener 10^8 UFC (unidades formadoras de colonias) (16) y que ésta empieza a construirse sobre la superficie dental a las 72 horas después de cesar un adecuado régimen de higiene oral, por ende está relacionada con la estancia y la severidad de la enfermedad (22). De hecho, se encuentra una similitud genética cercana a 90% entre los microorganismos aislados de la placa dental y de la base de la lengua con los microorganismos causales de neumonía (17,18), de ahí la importancia de practicar una adecuada higiene oral (22).

Evidencia para el uso de antisépticos

Existen múltiples meta-análisis (23-28) y ensayos clínicos (12,16,29-35) que abordan el tema de antisépticos orales como estrategia de prevención de NAV (Tabla 1 y 2 respectivamente). Cuando se analizan estos estudios se encuentra que existe una gran heterogeneidad entre ellos (tipo de diseño, solución utilizada, presentación y frecuencia con la que se aplica la solución), algunos tienen muestras muy pequeñas y en muchos no hay confirmación microbiológica de la NAV. No obstante, en el análisis por separado se encuentra una reducción de los casos de NAV con el uso de yodopovidona en pacientes con trauma craneo-encefálico severo (34) y con el uso de clorhexidina en pacientes en post operatorio de cirugía cardiovascular (12,29,31).

La clorhexidina es un antiséptico de amplio espectro el cual incluye actividad en contra de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas (30). Entre sus más grandes atributos está la persistencia de su actividad en el tejido por más de 6 horas. Se puede usar en varias presentaciones y concentraciones y su actividad *in-vitro* en contra de bacterias multi-resistentes está relacionada con la concentración utilizada (0,12% a 2%), aunque existe una relación directa entre los efectos adversos como irritación local y la concentración utilizada (35).

Recientemente Chan y colaboradores (27) publicaron una revisión sistemática y meta-análisis en donde incluyeron siete ensayos clínicos controlados, con 2144 pacientes. Se encontró una reducción en el riesgo de NAV con un RR: 0,56 (CI 95% 0,39 – 0,81). No obstante, no hubo ningún impacto sobre mortalidad RR: 0,96 (CI 95% 0,69 – 1,33), duración de ventilación mecánica RR: 0,04 (CI 95% -1,15 – 1,23) ni estancia en UCI RR: -0,28 (CI 95% -0,76 – 0,19). Sin embargo, cuando se analizan los estudios de forma aislada no hay significancia estadística a favor del antiséptico en ningún desenlace. En este estudio se incluyeron ensayos con clorhexidina en diferentes presentaciones, concentraciones (0,12%, 0,2% y 2%) y con diferente frecuencia de aplicación. Aunque los pacientes eran de diferentes escenarios clínicos (médicos y quirúrgicos), 60% estaban en postoperatorio de cirugía cardiovascular, en donde se utilizaba clorhexidina desde antes de la cirugía, hecho que predomina en previos meta-análisis (25,26,28) (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de principales meta-análisis, con respecto al uso de clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilador.

| Fuente | Objetivo | Estudios incluidos | Resultados | Observaciones |
|--|--|--------------------|--|--|
| Pineda et al (28), 2006 | Evaluar el efecto del uso de clorhexidina oral sobre la incidencia de NAV | 4 n=1202 | No diferencia significativa en reducción de NAV entre grupo intervención y control. OR: 0,42 [(95% IC) 0,16 – 1,06]; p=0,07 | 76% de los pacientes son de cirugía cardiaca, en donde el uso de clorhexidina es desde el periodo preoperatorio. Se usó clorhexidina con diferentes presentaciones y concentraciones y se aplicó con diferente frecuencia. |
| Chan et al (27), 2007 | Evaluar el efecto de la descontaminación de la CO con antisépticos orales sobre la incidencia de NAV | 7 n=2144 | Reducción en riesgo de NAV con el uso de antisépticos orales. RR: 0,56 [(95% IC) 0,39 – 0,81]; p=0,002 No diferencia significativa sobre mortalidad, duración de ventilación mecánica o estancia en UCI. | 60% de los pacientes son de cirugía cardiaca, en donde el uso de clorhexidina es desde el periodo preoperatorio. Se usó clorhexidina con diferentes presentaciones y concentraciones y se aplicó con diferente frecuencia. Estudios muestran moderada heterogeneidad. |
| Kola et al (25), 2007 | Determinar la eficacia de clorhexidina oral en reducción de ITRI | 7 n=2425 | Reducción en riesgo de ITRI NAV con el uso de clorhexidina. RR: 0,56 [(95% IC) 0,44 – 0,72] | 77% de los pacientes son de cirugía cardiaca. Se usó clorhexidina con diferentes presentaciones y concentraciones y se aplicó con diferente frecuencia. |
| Chlebicki et al (26), 2007 Evaluar la | eficacia de clorhexidina tópica para prevención de NAV | 7 n=1650 | Reducción en riesgo de NAV con el uso de clorhexidina. RR: 0,74 [(95% IC) 0,56 – 0,96]; p=0,02 No diferencia significativa sobre mortalidad, duración de ventilación mecánica o estancia en UCI. | 55% de los pacientes son de cirugía cardiaca, en donde el uso de clorhexidina es desde el periodo preoperatorio. Se usó clorhexidina con diferentes presentaciones y concentraciones y se aplicó con diferente frecuencia. Estudios muestran moderada heterogeneidad. |

NAV: Neumonía asociada a ventilación, CO: cavidad oral, UCI: unidad de cuidados intensivos, ITRI: infección del tracto respiratorio inferior.

Tantinpong y colaboradores (35), en un reciente ensayo controlado y aleatorizado con 207 pacientes (102 pacientes con clorhexidina a 2% (15 ml, 4 veces al día) y 105 pacientes con solución salina normal), encontró una reducción en la prevalencia de NAV (4,9% en el grupo intervención y 11,4% en el grupo placebo) con un RR: 0,43 (IC 95% 0,16 – 1,17; p = 0,08) y en el número de casos de NAV (7 casos versus 21 casos x 1000 días de ventilación mecánica respectivamente (p = 0,04)). En el mismo estudio se realizó un meta-análisis para evaluar la efectividad del uso de clorhexidina a 2% sobre la prevención de NAV y se encontró un RR: 0,53 (CI 95% 0,31 – 0,90). No obstante en el grupo intervención se encontró irritación de la mucosa en 10 casos (9,8% vs. 0,9%; p = 0,001), aunque generalmente estuvo relacionado con la técnica de aplicación.

Se sabe que la clorhexidina tiene efecto antibacteriano *in-vitro* en contra de muchos patógenos causales de NAV (36), disminuye la colonización orofaríngea y gingival en pacientes ventilados (16), tiene efecto anti-placa dental y anti-gingivitis (medido por índice gingival) (37), reduce el riesgo de NAV (27) y, además, presenta efecto aditivo con colestina en reducción de NAV comparado con placebo, HR: 0,454 (CI 95% 0,224 – 0,925) (33).

Cuidado oral como estrategia integral

El cuidado oral es una tarea básica e importante para todos los trabajadores de la salud, mucho más importante entre los que están a cargo de los pacientes más vulnerables; pacientes oncológicos, ancianos institucionalizados y pacientes en cuidado inten-

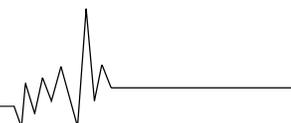




Tabla 2. Resumen de principales ensayos aleatorizados con respecto al uso de antisépticos orales en la prevención de neumonía asociada a ventilador.

| Fuente | Tipo de estudio | Población | Intervención | Control | Desenlace |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|--|--|--|
| De Riso et al (29), 1996 | ECA | 353 UCI quirúrgica | Clorhexidina 0,12% Solución 2 veces al día | Alcohol 3.2% 2 veces día | Episodios NAV: 4,62 vs. 13,3%; p<0.01 Estancia hospital: 7,9 vs. 8,5d (NS) Mortalidad: 1,16 vs. 5,56%; p<0,05 |
| Fourrier et al (30), 2000 | ECA Simple ciego | 60 UCI mixta | Clorhexidina 0,2% Gel 3 veces al día | Cuidado usual Bicarbonato 4 veces día | Episodios NAV: 10,7 vs. 32,3 x 1000 DVM; p<0,05 Estancia UCI: 18 vs. 24 días (NS)Mortalidad: 10 vs. 23% (NS) |
| Houston et al (31), 2002 | ECA | 561 UCI quirúrgica | Clorhexidina 0,12% Solución 2 veces al día | Listerine® | Episodios NAV (VM >24h): 21 vs. 50%; p=0,06 Episodios NAV (pacientes alto riesgo con VM >24h): 20 Vs. 70%; p=0,02 |
| Grap et al (32), 2004 | ECA | 12 UCI quirúrgica | Clorhexidina 0,12% | Placebo | Episodios NAV: 57 vs. 60% (NS) |
| Fourrier et al (16), 2005 | ECA Doble ciego | 228 UCI mixta | Clorhexidina 0,2% Gel 3 veces al día | Placebo | Episodios NAV: 11 vs. 11% (NS) Estancia: 13,3 vs. 14 días (NS) |
| Seguin et al (34), 2006 | ECA | 98 UCI Neurológica | Yodopovidona 10% solución 6 veces al día | Solución salina normal Succión sin enjuague | Episodios NAV (SSN): 8 vs. 39%; p=0,003 Episodios NAV (control): 8 vs. 42%; p=0,001 Estancia UCI: 15 Vs. 14 vs. 19 días (NS) Mortalidad: 17 Vs. 32 vs. 19% (NS) |
| Koeman et al (33), 2006 | ECA Doble ciego | 385 UCI mixta | Clorhexidina 2% (CHX) Clorhexidina 2% + colestina 2% (CHX/COL) | Placebo (PLAC) | Episodios NAV: 18% (PLAC), 10% (CHX) y 13% (CHX/COL). Reducción NAV: CHX vs. PLAC 65%; p=0,012 Reducción NAV: CHX/COL Vs. PLAC 55%; P=0.030 Estancia UCI: 15 (PLAC), 15 (CHX) y 13 (CHX/COL) (NS) |
| Segers et al (12), 2006 | ECA Doble ciego | 954 UCI quirúrgica | Clorhexidina 0,12% Solución 4 veces al día | Placebo | Episodios ITRI: 9,3 vs. 15,8%; p=0,002 Estancia UCI: 1,2 vs. 1,3 días; p=0,30 Mortalidad: 1,7 vs. 1,3%; p=0,64 |
| Tantipong et al (35), 2008 | ECA | 207 UCI mixta | Clorhexidina 2% Solución | Solución salina normal | Episodios NAV: 4,9 vs. 11,4%; p=0,08 Episodios NAV: 7 vs. 21 x 1000 DVM; p=0,04 Mortalidad: 32,3 vs. 35,2%; p=0,7 |

ECA: Ensayo clínico, controlado y aleatorizado, NAV: Neumonía asociada a ventilación, DVM: días de ventilación mecánica, UCI: unidad de cuidados intensivos, NS: no significativa, ITRI: infección del tracto respiratorio inferior.

sivo. Dentro de este último grupo, los pacientes con IOT y VM tienen un riesgo mayor para tener pobre salud oral, dado que en estos confluyen múltiples factores fisiológicos, patológicos, mecánicos e inmunológicos (22).

Dentro de los factores que influyen en el desarrollo, progresión y colonización de la placa bacteriana exis-

ten tres puntos a considerar: el paciente, la cavidad oral y el hospital (UCI) (22). La condición subyacente (no ingestión de alimentos e incapacidad de auto-cuidado), la pobre salud oral previa (78% de los pacientes que ingresan a UCI presentan piezas dentales en mal estado, enfermedad gingival y placa dental que ocupa >50% de la superficie dental (16)) y la

sequedad de la cavidad oral incrementada por medicamentos (anti-hipertensivos, anti-colinérgicos, anti-histamínicos, entre otros) y por el ambiente (permanecer con la cavidad oral abierta) son elementos relacionados con el paciente. Reducción en el volumen de saliva, formación de «biofilm», disminución del pH, incremento en la actividad proteolítica e inhibición de las propiedades inmunológicas del huésped (disminución en niveles de inmunoglobulina A y lactoferrina en la mucosa) son elementos relacionados con el microambiente de la cavidad oral. Finalmente, la contaminación de los elementos de monitoría y la transmisión cruzada son elementos relacionados con el macroambiente del hospital y de la UCI (22).

Dentro de una encuesta realizada en tres UCI a 77 enfermeras responsables de la higiene oral, 72% consideraban que el cuidado oral era una estrategia importante, que estaba dirigida hacia la comodidad del paciente más que a la remoción de microorganismos (38). A pesar de esto, el objetivo primario del cuidado oral es disminuir la formación de placa dental y acumulación de detritos orofaríngeos. En una encuesta realizada en 59 unidades de cuidado intensivo de siete países europeos se encontró que el cuidado oral es considerado de alta prioridad entre la mayoría de respondedores (88%). Aunque 77% de las enfermeras habían recibido entrenamiento en el cuidado oral en los servicios de terapia intensiva en donde trabajaban (no en la escuela de enfermería), la mayoría (93%) pensaba que podría aprender más acerca del mismo. Cuando se preguntaba por el tipo de cuidado oral que se les prestaba a los pacientes, la respuesta más frecuente era el uso de enjuagues bucales con clorhexidina, por lo menos una vez al día, y solo una tercera parte de las enfermeras realizaba cepillado dental con remoción mecánica de la placa bacteriana (39).

Recientemente Sona y colaboradores (40), en un estudio observacional pre-intervención y post-intervención en una UCI polivalente de 24 camas, evaluó el impacto de un protocolo de cuidado oral en donde se incluyó cepillado, crema dental con mono-flúor-fosfato sódico a 0,7% (tiene efecto anti-placa asociado) (37) y enjuagues con clorhexidina a 0,12% cada 12 horas. Se encontró una disminución en el número de casos de neumonía desde 5,2 a 2,4 x 1000 días de ventilación mecánica, con una reducción total de 46% y con un impacto directo en costos de atención. Sin

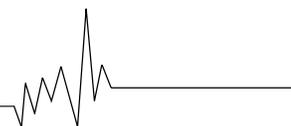
embargo, en este estudio no hubo definición de NAV y la intervención no fue aleatorizada. Datos similares se encontraron en otro estudio previo (reducción significativa en la incidencia de NAV (10,4 a 3,9 casos x 1000 días de VM), cuando se instaura un protocolo de cuidado oral) (41).

Aunque el cuidado oral es una estrategia importante y que debe ser aplicada a los pacientes en la UCI, no hay una guía con respecto a cómo se debe realizar la higiene oral. Fields (42) evaluó un protocolo de cuidado oral en pacientes neurológicos que incluía la evaluación cada 12 horas de la cavidad oral, el cepillado y limpieza de dientes, lengua y paladar cada 8 horas y la hidratación de labios y la succión faríngea cuando fuera necesario. Se encontró una reducción en la incidencia de NAV en el grupo de intervención. No obstante, este estudio tuvo algunas limitaciones de diseño y de incongruencia en la información suministrada por terapia respiratoria y enfermería.

Es bien sabido que mantener una adecuada higiene oral es una tarea difícil (43), hasta 68% de las enfermeras encuestadas en 59 unidades de cuidados intensivos consideran difícil la realización de esta labor y 37% piensan que a pesar del esfuerzo, la higiene oral del paciente empeoraba irremediablemente con el tiempo (39). Esto se suma a la poca colaboración de los pacientes con depresión de estado de conciencia, al difícil acceso de algunas áreas de la cavidad oral y al miedo de desplazar el tubo oro-traqueal (22).

A pesar que la higiene oral involucra tanto el uso de antisépticos orales como el cepillado dental, esta última práctica no es frecuente en el cuidado de los pacientes. Binkley y colaboradores (43), realizaron una encuesta entre 102 UCI en Estados Unidos, en donde 97% de los respondedores eran enfermeras, encontraron que a pesar que la práctica de cuidado oral era considerada prioritaria (91% lo consideraba así), únicamente 62% realizaban cepillado de dientes como parte de la práctica de la higiene oral.

En cuanto a cuál tipo de cepillo de dientes utilizar, parece ser que los cepillos eléctricos con cabeza rotatoria y oscilatoria tienen una ventaja en reducción de la placa bacteriana (reducción índice de placa 7%) y gingivitis (reducción índice gingival 17%), con respecto al cepillo manual, aunque cuando se comparan los dos grupos, cepillo manual versus eléctrico, la reducción de placa y gingivitis es idéntica (44,45).





Conclusiones y recomendaciones

En conclusión, los antisépticos orales, tipo clorhexidina, disminuyen la incidencia de neumonía asociada al ventilador, sin impactar mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y la estancia. De hecho varias sociedades y unidades de cuidados intensivos alrededor del mundo incluyen este procedimiento dentro del cuidado general del paciente de UCI. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados que evalúen protocolos que incluyan el cuidado oral, como una estrategia integral del cuidado de los pacientes, para poder realizar unas guías de consenso estandarizadas.

No obstante y aunque no se pueden hacer recomendaciones con un nivel de evidencia fuerte y muchas de ellas son recomendación de expertos, un cuidado oral óptimo involucra: a) Evaluar la cavidad oral desde el ingreso y una vez cada 12 horas; b) Cepillado de dientes cada 8 horas; c) Comprobar la presión del neumatapoador previo a enjuagues (debe estar $>20\text{cm H}_2\text{O}$) (46); d) Realizar enjuagues orales con clorhexidina a 0,12% o a 0,2% (sin diluir) cada 6 horas, dejando el compuesto entre 30 y 60 segundos en la cavidad oral antes de aspirar (recomendación de uso del laboratorio) (47); e) Realizar aspiración orofaríngea cada 4 horas o cuando sea necesario (previa a la movilización del paciente) (48) y f) Hidratación de labios cuando sea necesario (Figura 3).

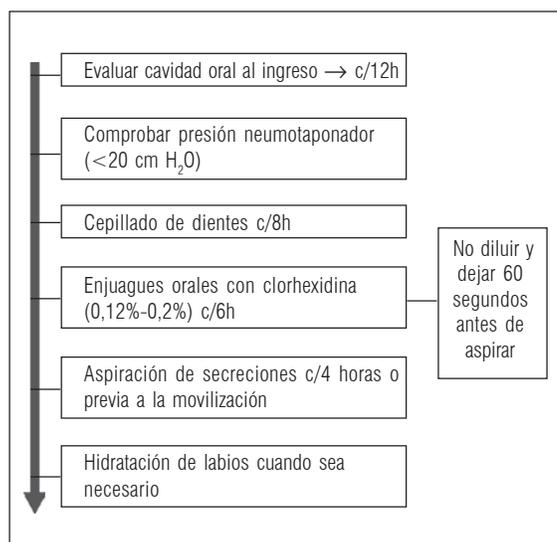


Figura 3. Recomendación para aplicación de higiene oral.

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Referencias

- Estaban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adults patients receiving mechanical ventilation. A 28-Day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
- Girault C, Anca B, Hellot M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: a 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;31:552-9.
- Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9-29.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. NNIS report, data summary from January 1992 to June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
- Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
- Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-24.
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith LE, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92.
- Rello J, Rue M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25: 1862-7.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2460-6.
- Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50: 813-36.
- Alcón A, Fábregas N, Torres A. Hospital-acquired pneumonia: etiologic considerations. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 679-95.
- Paster BJ, Olsen I, Aas JA, et al. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000 2006; 42: 80-7.
- Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: A double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2005; 33: 1728-35.
- Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1588-93.
- Seok-Mo H, Haase EM, Lesse AJ, et al. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1562-70.
- Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007; 13: 508-12.
- Munro CL, Grap MJ. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care* 2004; 13: 25-33.
- Munro CL, Grap MJ, Elswick RK Jr, et al. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *Am J Crit Care* 2006; 15: 453-60.
- Blot S, Vandijck D, Labeau, S. Oral care of intubated patients. *Clin Pulm Med* 2008; 15: 153-60.
- Berry AM, Davidson PM, Masters J, et al. Systematic literature review of oral hygiene practices for intensive care patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2007; 16: 552-62.

24. Gastmeier P, Geffers C. Prevention of ventilator-associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. *J Hosp Infect* 2007; 67: 1-8.
25. Kola A, Gastmeier P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2007; 66: 207-16.
26. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35: 595-602.
27. Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 889-900.
28. Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10: R35.
29. DeRiso AJ II, Ladowski JS, Dillon TA, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; 109: 1556-61.
30. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, et al. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1239-47.
31. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care* 2002; 11: 567-70.
32. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK Jr, et al. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart Lung* 2004; 33: 83-91.
33. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1348-55.
34. Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, et al. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med* 2006; 34: 1514-9.
35. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, et al. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 131-6.
36. Senol G, Kirakli C, Halilcolxolar H, et al. In vitro antibacterial activities of oral care products against ventilator-associated pneumonia pathogens. *Am J Infect Control* 2007; 35: 531-5.
37. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1649-57.
38. Grap M, Munro CL, Ashtiani B, et al. Oral care interventions in critical care: Frequency and documentation. *Am J Crit Care* 2003; 12: 113-8.
39. Rello J, Kourenti D, Blot S, et al. Oral care practices in intensive care units: a survey of 59 European ICUs. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1066-70.
40. Sona CS, Zack JE, Schallom ME, et al. The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia on ventilator-associated. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 54-62.
41. Mori H, Hirasawa H, Oda S, et al. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med* 2006; 32: 230-6.
42. Fields LB. Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit. *J Neurosci Nurs* 2008; 40: 291-8.
43. Binkley C, Furr LA, Carrico R, et al. Survey of oral care practices in US intensive care units. *Am J Infect Control* 2004; 32: 161-9.
44. Niederman R. Manual versus powered toothbrushes: The Cochrane review. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1240-4.
45. Deery C, Heanue M, Deacon S, et al. The effectiveness of manual versus powered toothbrushes for dental health: a systematic review. *Journal of Dentistry* 2004; 32: 197-211.
46. Rello J, Soñora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-5.
47. US Food And Drugs Administration. [En línea] [Citado el: 08 de Abril de 2009.] www.fda.gov/cder/foi/nda/pre96/73695_PerioGard_Prnttbl.pdf.
48. Tsai HH, Lin FC, Chang SC, et al. Intermittent suction of oral secretions before each positional change may reduce ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Med Sci* 2008; 336: 397-401.





Los ensayos clínicos aleatorizados en cuidados intensivos: de la física clásica a la realidad de la evidencia

Randomized clinical trials in intensive care medicine: from classical physics to the reality of evidence

Juan José Diaztagle⁽¹⁾; Ernesto Giraldo⁽²⁾; Luis Eduardo Cruz⁽³⁾

«Isaac Newton inventó la Física, y toda la ciencia depende de la Física»

John Gribbin: En busca del gato de Schrodinger

Resumen

A lo largo de la historia de la ciencia se han estructurado una serie de métodos de investigación sobre los cuales se ha apoyado la generación del conocimiento científico. La física es la ciencia que ha marcado el camino en cuanto a la manera de cómo se debe hacer la ciencia y cómo se investiga en ella, y la filosofía de la ciencia es el área que ha ayudado a sustentar, desde el punto de vista conceptual, esta generación de conocimiento. Es la física la que ha influido directamente en la manera como se debe investigar en todas las demás ciencias y la medicina, como cualquiera otra área del saber que fundamenta su conocimiento en la investigación científica, no ha sido ajena a sus influencias. En el presente ensayo vamos a discutir como la física ha marcado el camino en la ciencia, como la filosofía de la ciencia genera un discurso alrededor de ésta y como ha tenido influencia directa en la forma de investigar en medicina, principalmente en el área del cuidado crítico. ¿Debemos esperar resultados favorables de un ECA cuando se evalúa una hipótesis de fenómenos complejos con un enfoque reduccionista?, ¿debemos esperar resultados favorables de un ECA que intenta establecer inferencias causales de procesos que no tienen bien establecidas estas relaciones causales? Estos son puntos sobre los cuales también debemos que reflexionar.

Palabras clave: física, ciencia, filosofía de la ciencia, método científico, investigación, ensayo clínico aleatorizado, paciente críticamente enfermo.

Abstract

Throughout the history of science there have been a series of structured methods of inquiry which have supported the generation of scientific knowledge. Physics is the science that has led the way with regard to how science should be done and investigated. In its turn, the Philosophy of Science has helped supporting this generation of knowledge from a conceptual point of view. Physics has directly influenced the way research should be done in all other sciences, and medicine is no exception. In this essay the authors discuss how physics has led the way in science, and how the philosophy of science generates a discourse about it that has had a direct influence on the way research in medicine is carried out, primarily in the area of Critical Care. Should we expect a favorable outcome of RCTs when evaluating a hypothesis about complex phenomena with a reductionistic approach? Must we expect a favorable outcome of RCTs attempting to establish causal inferences of processes that have no established causal relationships? These are points on which we need to reflect also.

Key words: physics, science, philosophy of science, scientific method, research, randomized clinical trial, critically ill patient.

(1) MD, Internista, Epidemiólogo, MSc en Fisiología. Intensivista Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

(2) MD, Intensivista, Coordinador Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

(3) MD. Anestesiólogo, Profesor de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Intensivista Clínica Reina Sofía. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Juan José Diaztagle, UCI, Hospital el Tunal. Transversal 22 # 47B-51sur, Bogotá, Colombia. juanchotagle@yahoo.es

Dr. Luis Eduardo Cruz, Unidad de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Of. 430, Tel: 3165466. Bogotá, Colombia. lecruz@unal.edu.co lecruzmar@gmail.com

Recibido: 03/06/2009.

Aceptado: 12/06/2009.

En el mes de mayo de 2008, fue publicada en una importante revista científica médica, un editorial de «pros y contras» que discute la base científica de la medicina basada en la evidencia. Paul Karanicolas, Regina Kunz y Gordon Guyat se encargaron de defender la base científica de la medicina basada en la evidencia, en tanto que Martin Tobin argumentó el punto contrario (1,2). La ciencia y los fundamentos científicos siempre han sido tema de interés y motivo de discusión. ¿Qué es la ciencia? es una pregunta muy frecuente, que no tiene una respuesta única. Lo que sí podemos plantear es que para llegar a la concepción de lo que hoy conocemos como ciencia, debemos tener presente que su ideal y sus objetivos fueron cambiando con el tiempo. Desde este punto de vista, han primado dos concepciones generales de ciencia: una predictiva y otra explicativa.

En la concepción «*predictiva*», la ciencia tiene como meta la predicción exacta, la cual es efectuada sobre la base de observaciones sometidas a procedimientos numéricos. Esta visión fue practicada en el antiguo Medio Oriente, por los babilonios que se dedicaban a observar los cielos con el objetivo de predecir ciertos fenómenos celestes. Por otra parte, la llamada «*ciencia demostrativa*» surge a partir del siglo VI a.C en la Grecia antigua, en donde Aristóteles fue su principal representante. En este aspecto, la explicación surge como elemento fundamental de la ciencia. De esta forma, la predicción y la explicación se van convirtiendo en dos características fundamentales que empiezan a distinguir la ciencia (3, 4). Si tomamos una propuesta de definición de «ciencia» diríamos que «es un conjunto de conocimientos que tiene un objeto determinado y reconocido, emplea un método o métodos propios y resuelve su tarea con enunciados, teorías y leyes aceptados como válidos que intentan explicar, predecir y formular leyes que rigen los fenómenos» (5).

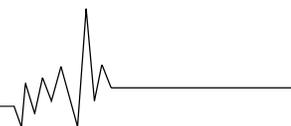
Con estos antecedentes, se ha aceptado que la llamada «*revolución científica*» ocurrida en los siglos XVI y XVII, constituyó el «verdadero» comienzo de lo que hoy se acepta como ciencia. Durante estos siglos, la ciencia fue concebida de una forma muy amplia por algunos autores y muy estrecha por otros. De hecho, la palabra inglesa «*science*» para lo que los modernos llaman ciencia, fue introducida por Whewell, apenas en 1840 (6). Es en esta época donde empieza a surgir y a estructurarse los elementos con-

ceptuales que van caracterizando la actividad científica. ¿Cuáles son esos elementos, y como surgen?

La física establece el camino

Es a partir del siglo XVI, cuando empezaron a darse cambios en la forma como el hombre percibía la naturaleza, y que fueron trascendentales en el desarrollo de nuestra historia. Nicolas Copérnico propuso su nuevo modelo de universo recuperando la tesis heliocéntrica, la cual «*explicaba*» mejor ciertos fenómenos celestes, Galileo Galilei diseñó su propio telescopio con el que empezó a «*observar*» el universo, y sostuvo que la naturaleza estaba escrita en lenguaje matemático. Johannes Kepler realizó un estudio detallado de las observaciones de Tycho Brahe para «*deducir*» la ley natural que determina la traslación de los planetas. Con esta combinación de la mecánica de Galileo y la astronomía de Kepler, se origina la obra monumental de Isaac Newton, la cual se consolida con el uso del instrumento matemático que el mismo creó, el cálculo. Todo esto expuesto en su obra magna que salió a la luz en 1687: «*Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*». Allí, estableció las bases fundamentales de la llamada física clásica. Por otra parte, mientras que Francis Bacon escribió su «*Novum Organum*» donde plantea la inducción como método para la investigación, René Descartes propone en su Discurso del Método, como un precepto a seguirse al tratar un problema «*dividir cada una de las dificultades que examinara, en tantas partes como se pudiera y se requiriera para resolverlas mejor*». En otras palabras el análisis como base del «*reduccionismo*» (7-9).

Fue Isaac Newton quien formuló tres principios que son fundamentales para la resolución de temas relacionados con los movimientos, y que reciben el nombre de leyes del movimiento. Estos principios constituyen los pilares de la mecánica, y son: la ley de la inercia, la ley de la fuerza y la ley de acción y reacción (10). Estas leyes están expresadas mediante ecuaciones matemáticas, las cuales involucran velocidades de cambio, por lo que son llamadas «*ecuaciones diferenciales*». Un principio básico de las ecuaciones diferenciales es que su solución, es decir, su integración, está determinada unívocamente, y da un único resultado para cada conjunto de datos numéricos que se introduzcan en las ecuaciones. Por lo tanto, también se dice que estas ecuaciones son deterministas: hay un único efecto por cada causa.





El mensaje de Newton, en su obra cumbre, fue decisivo para la cultura de occidente: «el universo es ordenado y predecible; tiene leyes expresables en lenguaje matemático, y podemos descubrirlas». Así, se estableció la visión del universo como un mecanismo gigantesco que funcionaba como un reloj. Dicho mecanismo es por encima de todo, absolutamente determinista, y por lo tanto, predecible: está gobernado por leyes eternas que hacen que bajo circunstancias idénticas, resulten siempre cosas idénticas. Newton también aplicó un concepto que ha sido esencial para el «método científico»: el de aislar idealmente el sistema dinámico que se desea examinar del resto del universo del que forma parte y, para comprender su comportamiento, se deben considerar sólo aquellas características del sistema que son relevantes al fenómeno en estudio (11).

Durante los siglos XVIII y XIX se aplicó la mecánica de Newton con impresionante éxito. Para esta época, las dos ramas fundamentales de la ciencia eran la mecánica y la astronomía. En este escenario, la física, con un fundamento matemático se convirtió en el modelo de la ciencia. Esta interpretación de la ciencia, llamada *fisicalista*, dominó el pensamiento de los filósofos de la ciencia durante los siguientes 350 años. La matemática, siguió siendo la marca distintiva de la verdadera ciencia. En esta época, las otras áreas del saber fueron comprimidas en el marco conceptual de la física, y, para las escuelas médicas, que estaban empezando a hacer progresos en materia de anatomía, embriología, fisiología, ciencias biológicas y química, el modelo de investigación fue el que impuso la física clásica, por lo tanto, en estas disciplinas científicas se empezó a investigar como se hacía en la física clásica (6).

La filosofía de la ciencia formula los métodos

En el transcurso de esta «revolución científica», surge la filosofía de la ciencia. Un grupo de pensadores, que tenían generalmente una gran formación en «ciencias», empezaron a generar y a discutir un discurso acerca de cuál era la forma y que pasos se debían seguir para llegar a un conocimiento certero de la naturaleza. Por lo tanto, establecieron métodos y reglas que se deberían tener en cuenta para proceder de una manera científica. Producto de estos enfoques, se constituyen las dos corrientes más impor-

tantes de la filosofía de la ciencia en el siglo XIX: el empirismo y el positivismo.

El empirismo fue un movimiento que floreció principalmente en Gran Bretaña, sus tres principales exponentes fueron John Herschel, John Stuart Mill y William Whewell. Herschel estableció reglas metodológicas en el proceso de investigación, por medio de las cuales se podía establecer relaciones causales. Whewell, le dio importancia al análisis minucioso de los conceptos, las observaciones de los hechos, el planteamiento de hipótesis y su sometimiento a prueba. Por su parte, John Stuart Mill, planteó un enfoque inductivo que se basaba en el principio de la uniformidad de la naturaleza, el cual postula que lo ocurrido una vez volverá a ocurrir cuando las circunstancias sean suficientemente semejantes. Su tesis también incluye el principio de la causalidad, según el cual la causa de un fenómeno es el antecedente, o concurrencia de antecedentes con los que está invariablemente ligado dicho fenómeno. Mill, propuso cinco reglas metodológicas fundamentadas en la inducción, que servían para obtener proposiciones científicas, conocidas como sus «cánones de la inducción» (12).

El otro gran movimiento filosófico del siglo XIX fue el positivismo, el cual restringe las actividades de la ciencia exclusivamente a los hechos observables y a la determinación de las leyes de la naturaleza, las cuales, son las únicas portadoras de conocimiento genuino. El término «ciencia positiva» se empezó a utilizar a inicios del siglo XIX por los precursores del Socialismo. Sus dos máximos exponentes fueron el francés Augusto Comte y el Austro-Húngaro Erns Mach. De acuerdo con Comte, el primer procedimiento en el trabajo científico es la observación de los hechos, y la tarea del científico es establecer leyes definitivas que describan las relaciones invariables de los hechos, a partir de su verificación, por medio de la observación. La experimentación sólo es posible, cuando el curso natural de un fenómeno se puede alterar de manera definida y controlada, lo que en la opinión de Comte, se podía hacer sistemáticamente en la física y en la química. Por otra parte, la epistemología de Mach fue estrictamente fenomenológica. Para Mach el apego fiel a las circunstancias empíricas actuales era fundamental. Mach reconoció los experimentos como la etapa final de un proceso largo y cuidadoso de análisis conceptual, clarificación



de ideas, diseños de distintas opciones y selección de las más viables, para posteriormente confrontar las hipótesis con los hechos observados (12).

Estableciendo el paradigma «científico-positivista»

La palabra paradigma es frecuentemente usada, a veces sin reflexionar en su significado. Se acepta que en ciencia, el trabajo de Thomas Kuhn incorpora el sentido de su uso actual: «logros científicos universalmente aceptados, que durante algún tiempo suministran modelos de problemas y soluciones a una comunidad de profesionales», (13). Así, sobre el empirismo y el positivismo se construyó el paradigma conceptual sobre el cual se desarrolló la ciencia durante los últimos tres siglos. Este, parte del presupuesto de que el universo es ordenado y predecible, que hay una existencia real de los hechos, que estos hechos pueden ser observados de una manera fidedigna y que hay leyes naturales, las cuales deben descubrirse.

Las leyes se deben investigar teniendo en cuenta los preceptos de la mecánica clásica por medio de un enfoque reduccionista, en el cual el sistema se puede descomponer en sus partes para realizar un mejor estudio. La suma de cada una de las partes explica y describe el sistema como un todo. Se pueden formular reglas para la investigación, comunes a todas las ciencias, las cuales tienen en el experimento su fundamento y a las matemáticas como su elemento distintivo, su lenguaje. Los resultados de estos experimentos son en principio repetibles y verificables.

En este paradigma, el experimento es fundamental. Fue el francés Claude Bernard, padre de la fisiología moderna, uno de los principales científicos que estableció el concepto de experimento bajo esa visión positivista. Bernard propone que las ciencias experimentales se fundamenten en un principio absoluto: la aceptación del investigador de que las condiciones del fenómeno son determinadas, o sea, que cualquier variación del fenómeno estudiado tiene una causa. Luego, la investigación de las causas (causalidad) es el objetivo fundamental de la experimentación. En este proceso, se debe controlar las condiciones experimentales y seleccionar de forma rigurosa las variables que se desean observar y ana-

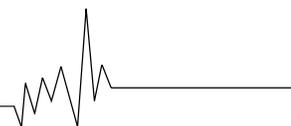
lizar, aislándolas de las demás. Según Bernard, en el experimento se debe procurar buscar «hechos exactos» y permitir el conocimiento de las leyes de los fenómenos. El experimento es la forma para comprobar una «hipótesis experimental» (14). Téngase en cuenta que Claude Bernard fue ante todo un fisiólogo, no un clínico, y aunque sus meditaciones sobre la «Medicina Experimental» son clásicas, el contexto de su trabajo es la comprensión fisiológica, de los «cómos de los procesos en los seres vivos», usualmente normales, para establecer la contrastación con las alteraciones patológicas.

De esta forma, si la física clásica fue la que marcó el camino en las ciencias, el empirismo y el positivismo establecieron reglas y métodos de investigación. Se creyó entonces que todas las áreas del saber se podían investigar con un mismo método. Este, que muchos conocen como el «método científico», se constituyó en la piedra angular de la investigación. Así, lo que no se podía evaluar de esta forma, no era ciencia, y todas las otras áreas del saber, en mayor o en menor grado, se intentaron someter a estas reglas. El anhelo de la ciencia a principios del siglo XX fue el de abordar todos los problemas científicos con un solo método de investigación.

La física se aparta de Newton

En la medida que el paradigma científico-positivista se iba consolidando, en la segunda mitad del siglo XIX, la interpretación basada en la física Newtoniana de los descubrimientos científicos demostró ser insuficiente, dando origen a los llamados límites de la mecánica clásica: su validez no alcanzaba para velocidades extremadamente grandes o para el mundo extremadamente pequeño. Producto de la crisis generada por las inconsistencias se desarrollaron en la primera mitad del siglo XX, dos nuevas teorías de la física: la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica (11,15).

La teoría de la relatividad marcó el límite de la validez de las ecuaciones de Newton. En 1905 Albert Einstein formuló el siguiente postulado: «las leyes de la naturaleza deberían parecer las mismas a todos los observadores que se movieran libremente». Con este principio, Einstein establece que la velocidad de la luz es independiente del movimiento del observador y tiene el mismo valor en todas las direcciones,





mientras que lo anterior no es cierto para el tiempo. Posteriormente en 1913 Einstein y Grossmann escribieron un artículo en conjunto, en éste proponen la idea de la unidad del espacio-tiempo y además de su curvatura en función de la gravedad. Esta última teoría fue denominada Relatividad General, para diferenciarla de la teoría inicial, sin gravedad y que fue conocida entonces como Relatividad Especial. Esta concepción de espacio-tiempo curvado provocó uno de los mayores cambios en la percepción del universo (9,16).

La mecánica cuántica por su parte, constituye la base de los modernos desarrollos en química, biología molecular y electrónica y explica fenómenos que no quedaban descritos previamente con las teorías clásicas. El primer paso hacia la teoría cuántica se dio en 1900, cuando Max Planck, en Berlín, descubrió que la tasa de emisión de la radiación de un cuerpo «al rojo» (caliente) era explicable sólo si la luz podía ser emitida y absorbida en paquetes discretos, llamados *quanta*. Einstein aplicó la ecuación de Planck a la radiación electromagnética, lo que lo llevó a afirmar que la luz estaba constituida de paquetes bien definidos o cuantas. De esta forma, se estableció la realidad de la naturaleza cuántica de la luz. Los trabajos siguientes de Niels Bohr en Manchester, Louis de Broglie en París, Werner Heisenberg en Copenhague, Paul Dirac en Cambridge y Erwin Schrodinger en Zurich, entre otros, desarrollaron una nueva imagen de la realidad denominada mecánica cuántica. En esta realidad, las partículas pequeñas ya no tenían una posición y una velocidad bien definidas. Con este concepto, Heisenberg planteó el *Principio de la Incertidumbre*: «cuanto mayor es la precisión con que intentamos medir la posición de una partícula, menor es la precisión con que podemos medir su velocidad, y viceversa» (17).

Esta teoría se iba apartando de los presupuestos clásicos de la física. Al respecto, Gribbin nos dice: «En el mundo clásico todo tiene su causa... Pero en el mundo cuántico, esta causalidad directa desaparece... Un electrón no desciende de un nivel de energía a otro en un instante concreto por ninguna razón concreta... no hay una forma de predecir cuándo ocurrirá ese cambio... Simplemente ocurre sin ninguna razón particular». Por otra parte, la mecánica cuántica estableció que todas las partículas y todas

las ondas, son una mezcla de onda y partícula. Lo que quiere decir que la imagen de una misma realidad podía tener dos descripciones, que son igualmente válidas y complementarias. Dependía de cómo lo viera el observador. Experimentar en el mundo atómico implicaba intervenir y modificar el sistema, de tal forma que los hechos se modificaban de alguna manera. Heisenberg dijo: «la realidad objetiva se va evaporando» y «lo que nosotros observamos no es la naturaleza en sí, sino la naturaleza expuesta a nuestro método de investigación». Por estas dos anotaciones, la observación ya no era «objetiva». Por último, con el principio de incertidumbre la mecánica cuántica se libera del determinismo y la predictibilidad. Simplemente no se puede conocer la posición y el momento con precisión absoluta, ni siquiera de una partícula (9,17,18).

La teoría de la relatividad y la mecánica cuántica fueron teorías que explicaron otra realidad que no podía ser explicada por la física clásica. Sus supuestos básicos diferían de los de la mecánica clásica y todo esto tuvo profundas influencias en la ciencia y la manera de comprender el mundo (15).

La nueva filosofía de la ciencia

En este nuevo entorno de la física, la visión de ciencia clásica comienza a recibir duras críticas y empiezan a plantearse puntos de vista alternativos. Karl Popper, uno de los más grandes epistemólogos del siglo XX, realizó críticas a la inducción y al positivismo lógico, y plantea su forma de ver la ciencia. De acuerdo con Popper las hipótesis deben ser falseables para ponerlas a prueba y poder refutarlas. Este es el origen de su versión del método científico conocido como *hipotético deductivo o conjeturas y refutaciones*, «aprendemos de nuestros errores» mencionaba Popper, para quien la ciencia es simplemente asunto de tener ideas y ponerlas a prueba, una y otra vez, intentando siempre demostrar que están equivocadas, para así aprender de nuestros errores (12).

Posteriormente, las obras de Stephen Toulmin, Norwood Hanson, Imre Lakatos, Paul Feyerabend y Thomas Kuhn, entre otros, cuestionan casi todas las tesis generales sostenidas por los positivistas, al negar la existencia de una base empírica neutral. En general, se dejan de lado los aspectos lógicos y se



acentúa el interés por los factores sociológicos e históricos de la ciencia. Los trabajos publicados en el marco de esta orientación pasaron a conformar el corpus de una posición epistemológica alternativa conocida como la «nueva filosofía de la ciencia». Uno de sus máximos representantes es Thomas Kuhn quien en 1962 publica su libro denominado «La estructura de las revoluciones científicas», en donde plantea una visión de la ciencia, radicalmente novedosa y contraria a la dominante hasta entonces. Kuhn, plantea una posición relativista con respecto a la ciencia. Describe el desarrollo de las ciencias como un *proceso discontinuo* donde hay etapas de «ciencia normal» durante las cuales la actividad científica está gobernada por un «paradigma», y, posteriormente, hay situaciones de «crisis» desencadenadas por «anomalías» que de alguna manera hacen que se pierda la confianza en el paradigma. Las «revoluciones científicas» son aquellos episodios en los cuales un antiguo paradigma es reemplazado completamente o en parte, por otro nuevo e incompatible. Por lo tanto, el progreso científico se realiza a través de revoluciones. Kuhn introduce así la historia como un elemento indispensable para la comprensión integral de la ciencia (12, 19, 20).

De esta forma, la «nueva filosofía de la ciencia» involucra el concepto de relativismo a la investigación. El desarrollo histórico y el contexto social de la ciencia ahora es importante. En general, sus planteamientos se contraponen a los del empirismo y el positivismo, afectando muchos de sus fundamentos. Sus ideales van en dirección de las dos nuevas teorías de la física, en alguna forma, lo que el empirismo y el positivismo fue a la física clásica, la nueva filosofía de la ciencia lo es a la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica.

Crisis del paradigma «científico-positivista»

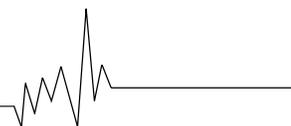
Con las nuevas teorías de la física, y la «nueva filosofía de la ciencia», el paradigma de investigación clásico en ciencia entra en crisis. Esta crisis tiene tres puntos fundamentales. El primero, es la percepción objetiva de los fenómenos. Esto es fundamental para el empirismo e implica, que diferentes investigadores, en las mismas circunstancias deben hacer las mismas observaciones, lo cual, en la práctica es difícil de cumplir, ya que la capacidad del científico

para registrar distintos tipos de fenómenos varía según su experiencia e ideas preconcebidas. Simplemente, los hechos no se observan siempre de la misma manera.

El segundo punto se enfoca en el experimento. En primera instancia, el experimento no es posible en todas las disciplinas. Muchas disciplinas carecen de este recurso metodológico. Las ciencias sociales, la astronomía, la vulcanología y la geología son algunos ejemplos. Por otra parte en el experimento se modifican únicamente las variables a estudio y se exige que el resto de las circunstancias no varíe. Esto debe ser repetible entre un experimento a otro, lo que tampoco es posible en todas las disciplinas. Por último, no es claro cuántas veces es necesario repetir una experiencia para verificar empíricamente una hipótesis, no hay un número a partir del cual se puede aceptar que la hipótesis se ha verificado, por lo tanto, el criterio de repetibilidad es cuantitativamente indefinido. En muchas ocasiones, cuando se intenta repetir un experimento, no se encuentran las mismas condiciones. Las condiciones no siempre son iguales, ni siquiera, suficientemente similares para llevar a cabo una comprobación de hipótesis.

El tercer punto lo constituyen los grandes avances científicos sin empirismo. Darwin y Wallace son un ejemplo deslumbrante de cómo, a partir de una serie de observaciones, se pasa a una gran teoría. Es particularmente notable que la teoría de la evolución de las especies haya sido aceptada aunque ni Darwin ni Wallace nunca la contrastaron con «la realidad». En la formulación de esta teoría no se realizó un experimento clásico, como lo demandaba el empirismo.

Teniendo en cuenta lo anterior, el viejo anhelo de la ciencia de tener un método único para evaluar todos los fenómenos naturales, se alejaba. Para mediados del siglo pasado, ya era evidente que en la ciencia no había una sola forma de investigar. Feyerabend nos dice al respecto: «La idea de un método que contenga principios científicos, inalterables y absolutamente obligatorios que rijan los asuntos científicos entra en dificultades con los resultados de la investigación histórica...nos encontramos con que no hay una sola regla, por plausible que sea, ni por firmemente basada en la epistemología de la que venga, que no se infrinja en una ocasión u otra... queda claro, entonces, que la idea de un método fijo, o de





una teoría fija de la racionalidad, descansa en una imagen demasiado simple del hombre y sus circunstancias sociales... *Mi intención es convencer al lector de que todas las metodologías, incluyendo a las más obvias, tienen sus límites*». Así, Feyerabend postula y defiende el libre acceso del individuo a todas las opciones posibles para alcanzar el conocimiento, lo cual está mucho más cerca de la ciencia de nuestros días, que la adherencia a un solo método rígido e inflexible (4,12).

La investigación en biología es diferente que en la física clásica

Ernst Myer en su libro «Por qué es única la biología» analiza algunos conceptos que son fundamentales para entender porqué los conceptos clásicos de la física, no son aplicables en la biología. La variación biológica, el concepto de biopoblación y la complejidad de los procesos son los puntos más relevantes (6).

En la biología, es fundamental el proceso de la variación biológica. Esta es imprescindible para establecer el concepto de biopoblación, el cual es responsable de lo que ahora parece ser la diferencia fundamental entre el mundo inanimado y el biológico. En el mundo inanimado, los miembros son idénticos entre sí, mientras que en una biopoblación cada individuo es único. No hay dos individuos idénticos entre los millones de seres humanos. Por lo tanto, *la individualidad biológica* es distintiva de la biología. Los procesos biológicos a diferencia de los puramente físicos, están controlados no solo por leyes naturales, sino también, por programas genéticos.

Por otra parte, es evidente que los sistemas biológicos de las macromoléculas y de las células son complejos. Estos sistemas son ricos en *propiedades emergentes* porque constantemente aparecen nuevos grupos de propiedades en cada nivel de integración. Aquí, la reducción es imposible. Los sistemas biológicos son sistemas abiertos, a causa de su complejidad tienen capacidades tales como la reproducción, el metabolismo, la replicación, la regulación, la adaptación, el crecimiento y la organización jerárquica. En el mundo de la física nada de ello es posible. Lo característico de los procesos biológicos son las interacciones entre todos los niveles, entre los genes del genotipo, entre los genes y el tejido, entre las células y otros componentes del organismo, entre el

organismo y su ambiente inanimado, etc. Es evidente que en los procesos biológicos no puede haber determinismo o predicción absoluta.

Por último, en la física clásica el reduccionismo es fundamental, y, el problema de la explicación de un sistema se resuelve en principio tan pronto como el sistema se reduce a sus componentes más pequeños, mientras que en un sistema biológico hay tantas interacciones entre las partes que un conocimiento completo de las propiedades más pequeñas brinda una explicación solo parcial: *el todo es más que la suma de sus partes*. Por lo tanto, el experimento que constituye la metodología más usada en las ciencias físicas no aplica a todas las áreas de la biología. La observación y la comparación que constituyen métodos de sumo valor en las humanidades entran en escena y, por eso, la biología funciona como un puente privilegiado entre las ciencias físicas y las humanidades (6).

Con los anteriores antecedentes, entraremos a evaluar como se ha afrontado algunos aspectos de la investigación médica.

La investigación en medicina sigue a la física clásica

En la medicina clínica se investiga a través de estudios clínicos. Estos estudios clásicamente se han dividido en dos grupos: los observacionales y los experimentales. De todos ellos, el Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), conocido en inglés como Randomized Clinical Trial (RCT), es considerado como el patrón de oro de los estudios científicos que evalúan intervenciones terapéuticas (21,22).

¿Qué es un ECA? Una visión clara y concisa de lo que es un ECA no las ofrece Fletcher y Fletcher: «es un método de investigación en el cual las condiciones son especificadas por el investigador con el objetivo de establecer comparaciones no sesgadas. Los investigadores llevan a cabo un experimento análogo a los realizados en el laboratorio. Asumen la misión de aislar la contribución exclusiva de un factor, manteniendo constantes, hasta el mayor grado posible, todos los demás determinantes de los resultados. Por este motivo, otros nombres de los ECA son estudios experimentales o de intervención» (23). Si se mira con detenimiento, en un ECA se identifican los elementos más importantes que componen un experi-



mento tal y como lo planteaba Claude Bernard: se determinan las condiciones de la investigación, se hace una selección rigurosa de las variables, se intenta aislar el fenómeno en estudio, y se busca establecer una relación de causalidad. Se utiliza para comprobar hipótesis. En el ECA, el beneficio que se pretende obtener o el punto final del estudio es un resultado o efecto derivado de una única causa, esta es la intervención realizada, es el «principio del causalismo».

Por otra parte, los ECA surgen en la década de los años 40 del siglo XX, época en la cual predominaba en la ciencia en general las ideas del empirismo y el positivismo, según las cuales el experimento es el principal método para generar el conocimiento científico. Por lo tanto, con el concepto del experimento se instauraron los ECA, los cuales se iniciaron en el área de las enfermedades infecciosas donde empezaron a tener éxito, y, posteriormente, se fueron generalizando a otras áreas de la medicina, de tal manera que la información con que se empezaban a tomar las decisiones terapéuticas comenzó a tener una «base científica». Adicionalmente, en los años 70 se empieza a constituir lo que posteriormente se ha establecido como la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), la cual le dio la bendición final a los ECA, cuando le otorga el máximo nivel de la evidencia científica, de tal manera que en las últimas décadas ha sido el pilar fundamental de la investigación médica en cuanto a las intervenciones terapéuticas (24,25).

Dado que los ECA empezaron a tener éxito en la medicina, se creyó que todas las intervenciones en cualquier área clínica deberían pasar bajo este método de investigación, y que los resultados de los ECAs, nos conducirían a la «verdad científica» en el tema. Igual que los físicos pensaban que el experimento clásico como método de investigación era una forma infalible de obtener conocimiento científico, los médicos *creyeron* que el ECA también lo era. Los físicos pensaban que la concepción clásica de experimento debería ser aplicable a todo tipo de saber, los médicos *creyeron* que los ECA deberían ser aplicables en todos los campos de la medicina. Sin embargo, mientras los físicos con la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica encontraron nuevas formas de experimentar, la medicina se aferra al ECA como el único método válido para obtener «conocimiento

científico» a partir de las intervenciones terapéuticas, lo que es mantenido por las buenas pero irreflexivas intenciones de los médicos. No solamente hay situaciones en medicina en las que no es posible realizar un ECA, sino también, áreas donde, hasta el momento, han fracasado. El cuidado intensivo es una de ellas.

El ECA en cuidados intensivos

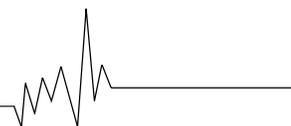
En el campo de los cuidados intensivos, los grandes ECAs solo nos han llegado hasta hace relativamente poco tiempo. En los años 70 y 80 el número de ECA era poco, y fue a partir de los años 90 cuando se empezó a incrementar de forma progresiva el número de registros de estos estudios (26). Últimamente, en cuidados intensivos son bien conocidos los esfuerzos realizados para evaluar las intervenciones terapéuticas con los ECA. Sin embargo, en la UCI podemos observar por lo menos dos situaciones claras con relación esta clase de estudios.

La primera es la alta tasa de fracasos que han tenido cuando quieren demostrar el beneficio de intervenciones terapéuticas. Una revisión sistemática publicada recientemente muestra que en el contexto del cuidado crítico, solo diez ECA, que evaluaron diversas intervenciones terapéuticas, arrojaron algún beneficio en la supervivencia del paciente. Entre ellos, unos han sido objeto de fuertes críticas por defectos metodológicos (PROWESS y el ARDS-Network), otro ha sido refutado por un ECA posterior (Annane et al VS. CORTICUS), y algunos han demostrado beneficios con intervenciones que no se han implementado a gran escala (27).

La segunda situación es la frecuencia con que se observan inconsistencias en los resultados de estudios que evalúan la misma hipótesis, dando algunas veces, resultados contradictorios. Son ejemplos de ello, los estudios que evaluaron la utilidad de los corticoides en choque séptico (28, 29), el beneficio de las dosis altas de hemofiltración en el paciente crítico con falla renal aguda (30-32), el beneficio de un control glucémico estricto (33-35), entre otros.

Con estos antecedentes analizaremos algunos puntos claves del uso de los ECA en el cuidado crítico.

El modelo mecanicista y la causalidad: el ECA descansa en el concepto clásico del experimento, y como





vimos, se deben cumplir algunos principios propios de éste, que por el momento no se cumplen lo suficientemente bien en el contexto del paciente crítico. El experimento en física, establece relaciones de causalidad y es evidente que el ECA funciona bien en aquellas patologías donde hay una relación de causa-efecto bien establecida. Las enfermedades infecciosas y los síndromes coronarios agudos son dos ejemplos donde esto se cumple, por eso el éxito de los ECA en estos contextos en ellos es posible establecer causalidad. Pero este no es el caso del cuidado crítico, en donde las relaciones de causa-efecto de los procesos fisiopatológicos propios del paciente crítico no están bien establecidas.

Por otra parte, los ECA han funcionado bien en patologías donde el mecanismo fisiopatológico subyacente es bien conocido, las variables están bien establecidas y en términos generales, tienen una explicación mecanicista. Un ejemplo es el infarto agudo de miocardio, caso en el que el proceso fisiopatológico subyacente es homogéneo, altamente conocido, las variables que intervienen en el mismo son bien conocidas, la patología es reducida inicialmente a un órgano y se explica por un modelo mecanicista de enfermedad; esto hace que se pueda realizar un mejor proceso de control de variables y también lograr poblaciones homogéneas, como lo exige un experimento en la física clásica. Sin embargo, este no es el caso de las patologías críticas, donde la mayoría de las veces los fenómenos fisiopatológicos no han sido comprendidos del todo y el número y las interacciones entre las variables del fenómeno son tantas que se vuelve prácticamente imposible lograr un control adecuado de ellas, por lo tanto, no es posible «aislar el fenómeno» como le exige el experimento clásico. La falla orgánica múltiple y el SDRA son dos ejemplos típicos.

La repetibilidad del ECA en la UCI: este es uno de los temas críticos en la evaluación de los ECA en UCI. Mencionaremos un ejemplo: en el año 2002 es publicado un estudio realizado por un grupo de investigadores, liderado por Djillai Annane (28). En este estudio se concluyó que un tratamiento por siete días con hidrocortisona a dosis bajas y fludrocortisona redujo significativamente el riesgo de muerte en el grupo de pacientes con choque séptico y «no respondedores» al test de corticotropina, sin incrementar los eventos adversos. En el año 2008 se pu-

blicó el «CORTICUS», en el cual se concluyó que la hidrocortisona no mejoró la supervivencia o la reversión del choque en pacientes con choque séptico, incluso en el subgrupo de pacientes «no respondedores» al test de corticotropina (29). Evidentemente, los resultados fueron contradictorios. En la discusión del CORTICUS, se hace énfasis en la diferencia de los dos estudios, entre ellas, los grupos de pacientes no fueron comparables dado que la mortalidad esperada por el puntaje del SAPS II fue diferente, la tasa de mortalidad en los grupos de control fue diferente, las definiciones operativas en los criterios de inclusión no fueron iguales, el tiempo de inclusión en el estudio fue diferente, el protocolo de administración y el tipo de corticoide fue diferente, el tiempo de inicio de la administración del corticoide fue diferente, y la estratificación del paciente con el test de corticotropina no fue condición para la aleatorización en el CORTICUS.

Podemos ver que estudios que evalúan las mismas hipótesis, son diferentes y dan resultados diferentes. Además de las diferencias en el protocolo, lo cual algunas veces se puede superar, el concepto de repetibilidad de un estudio va a ser difícil de aplicar, fundamentalmente porque en la UCI repetir una población de estudio no es posible. No se puede tener el mismo grupo de pacientes con el que se evaluó hace algún tiempo una hipótesis y es difícil lograr que sean lo suficientemente semejantes. La exigencia de la repetibilidad como es postulado por el empirismo, es muy difícil de cumplir en este contexto. Si los estudios no son repetibles por dificultades en repetir el protocolo, la población de estudio o las circunstancias del estudio, los resultados seguramente serán diferentes.

La población de estudio: la validez interna y la validez externa son dos puntos de máxima importancia a la hora de evaluar los ECA. En el diseño de un ECA, los criterios de inclusión, pretenden limitar la heterogeneidad de los pacientes con el objetivo de lograr poblaciones homogéneas y ganar «validez interna» (23). Por otra parte, el cálculo del tamaño de muestra (n) es requisito mínimo para lograr resultados que tengan cierta confiabilidad estadística. Si somos muy exigentes en los criterios de selección de pacientes para lograr una adecuada validez interna, tenemos que hacer grandes esfuerzos para conseguir la totalidad de los pacientes necesarios. Sin embargo,



aunque esto se puede lograr, al hacerlo, se selecciona tanto la muestra que esta no representa a la gran mayoría de pacientes que tratamos en el día a día. Es decir, se pierde la validez externa o generalizabilidad (poder aplicar los resultados a «mis pacientes»). Esta ha sido una de las grandes críticas que ha tenido el ensayo ARDS-net, el cual sólo incluyó 10% de los pacientes admitidos con SDRA en los centros participantes (36, 37).

Si nos movemos al otro lado, y somos *menos* exigentes en la selección de pacientes, para mejorar la validez externa, nos encontramos con estudios que son tan amplios en su inclusión que pierden validez interna y generalmente, la población es tan heterogénea que hace que los resultados no demuestren un beneficio estadístico significativo. Este puede ser el caso de los estudios en sepsis severa y choque séptico, SDRA o los estudios que evaluaron el beneficio del catéter de arteria pulmonar. En el estudio PAC-Man (Catéter en Arteria Pulmonar), por ejemplo, se involucraron pacientes admitidos en UCI e identificados por el clínico tratante como personas que deberían ser manejadas por un PAC y el único criterio de exclusión fue pacientes menores de 16 años (38). De esta forma no se puede lograr poblaciones homogéneas. Es tan heterogénea la población, que posiblemente se diluye el potencial resultado benéfico de la intervención.

Gustavo Ospina-Tascon y JL Vincent retratan perfectamente esta situación, en respuesta a una reciente carta al editor de la revista *Critical Care Medicine*, cuando argumentan:

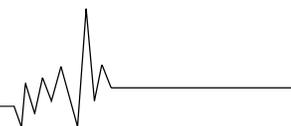
La limitación más importante de todos los estudios clínicos aleatorizados en los pacientes de cuidado crítico es la heterogeneidad de la población de los pacientes estudiados. Los estudios que aleatorizan pacientes «críticamente enfermos», «sépticos», o con «Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda», para evaluar alguna intervención terapéutica, probablemente son negativos, simplemente debido a que aunque algunos pacientes pueden de hecho beneficiarse de la intervención, en otros será dañina, por lo que el resultado neto será negativo (39).

De esta manera podemos ver que en la UCI los ECA están aprisionados entre la validez interna y la validez externa.

Las intervenciones evaluadas: otro aspecto importante, es el tipo de intervenciones que se evalúan en los estudios. Winters, et al. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el impacto de los sistemas de respuesta rápida (SRR) en la mortalidad hospitalaria y el número de paros cardíacos intrahospitalarios. En sus conclusiones, estos autores recomiendan que son necesarios estudios aleatorizados grandes para estimar mejor el efecto (40). En la editorial de este artículo, De Vita y Bellomo no están de acuerdo con este punto, y cuestionan la utilidad de un ECA para evaluar los SRR. Además de mencionar las dificultades metodológicas y conceptuales de realizar un ECA en este contexto, resaltan la importancia de tener en cuenta el sentido común de esta intervención, la cual es sustentada por resultados obtenidos mediante estudios observacionales (41).

¿Realmente es necesario que todas las intervenciones sean evaluadas por un ECA? Hillman et al., revisan recientemente el tema de las *intervenciones complejas de sistemas complejos* haciendo referencia al cuidado crítico y a la investigación de servicios de salud. Estos autores dejan claro que la prominencia del ECA como prueba de oro ha sido en su mayor parte basada sobre su importancia en demostrar la eficacia de *intervenciones únicas y simples*. La naturaleza de las intervenciones complejas y de los sistemas complejos, a menudo presenta características propias que limitan la utilidad de los ECAs. Por lo tanto, para estos autores, las «intervenciones complejas», necesitan «*investigación compleja*» para evaluar su efectividad. Por ejemplo, por medio de una metodología mixta, que fusiona enfoques cualitativos y cuantitativos, se puede ofrecer una armazón útil para explorar algunos fenómenos complejos. En este contexto, puede ser necesario un enfoque interdisciplinario, que incluya, por ejemplo, científicos de las ciencias sociales dependiendo de la intervención que se pretende evaluar (42).

Otros autores han reconocido las limitaciones de inferir relaciones causales en intervenciones complejas. Jean-Daniel Chiche y Derek Angus analizan el tema en un interesante editorial que se refiere a dos estudios que evaluaron protocolos de manejo de ventilación mecánica (VM) en pacientes con SDRA. Las intervenciones evaluadas en estos estudios fue-





ron un conjunto de instrucciones, de tal forma que la realización de la inferencia causal en este contexto se podía derivar de la intervención entera y no de una parte específica de la intervención. La evaluación de la efectividad de la intervención está sujeta al adecuado funcionamiento de cada una de las partes, y no es posible saber si un componente individual es el responsable del beneficio de la intervención (43).

El planteamiento de las hipótesis: en muchos casos en la UCI, el planteamiento de las hipótesis que se van a probar con el ECA se hace con un enfoque reduccionista. ¿Qué significa esto? Se ilustrará con el siguiente ejemplo: se ha encontrado que el óxido nítrico (NO) juega un papel importante en el desarrollo de la vasodilatación durante el choque séptico. Las endotoxinas y las citocinas liberadas durante la respuesta a la infección inducen una óxido nítrico sintetasa independiente del calcio (iNOS), lo cual puede resultar en la producción sostenida de NO por un período prolongado de tiempo. Este incremento se ha asociado con hipotensión, disminución de la respuesta a los vasoconstrictores y el desarrollo de falla orgánica múltiple. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que reducir la sobreproducción de NO por medio de la inhibición parcial de la Oxido Nítrico Sintetasa (NOS) será una intervención benéfica en el tratamiento del choque séptico. Algunos estudios pequeños demostraron que la administración de inhibidores de la NOS en pacientes con choque séptico, podían ser beneficiosos. El medicamento 546C88, un inhibidor de la NOS, fue evaluado en un estudio de fase II con resultados alentadores. En el 2004 fue publicado el estudio de fase III que evaluaba la eficacia y seguridad del inhibidor de la NOS 546C88 en pacientes con choque séptico, con un punto final primario de supervivencia al día 28. El resultado: el estudio se suspendió tempranamente porque aumentó la mortalidad en el grupo de intervención, comparado con el placebo (44).

Con este ejemplo, podemos ilustrar como se aborda una patología altamente compleja con un enfoque reduccionista. El NO es apenas un elemento entre muchos factores conocidos que interactúan en el proceso fisiopatológico de la sepsis. Este enfoque para formular hipótesis, pretende reducir un fenómeno sistémico (la hipotensión), en un contexto altamente complejo (la sepsis), a un solo factor sobre el cual se interviene, sin tener en cuenta las múltiples

interacciones entre los factores que intervienen en el desarrollo de la hipotensión. De hecho, todos los estudios de fase III, excepto uno por el momento (el PROWESS), en el contexto de sepsis severa y choque séptico y que han evaluado medicamentos siguiendo un planteamiento reduccionista de la hipótesis han fracasado (45).

Comentarios finales: John Marini recientemente expone sus puntos de vista acerca de los ECA en cuidados intensivos: ...cuando es factible optimizar el diseño y la conducción, y cuando se enfoca sobre un punto final realista, los ECA pueden suministrar la prueba definitiva de una teoría madura, o desarrollar una vía, o determinar el valor de un test diagnóstico...Sin embargo, hay un peligro inherente en usar métodos empíricos basados en poblaciones para distinguir que es de valor y que no lo es - especialmente en el cuidado crítico-, donde la enfermedad es heterogénea, los problemas son complejos, los detalles del cuidado son inconsistentes y las definiciones son imprecisas. Es poco sorprendente que la mayoría de ECA, no sesgados, hayan dado resultados neutrales o negativos... grandes estudios clínicos definitivos, rara vez son validados por repetición del estudio utilizando exactamente el mismo protocolo...Es particularmente esperable, por lo tanto, que cuando tales cuestiones son reexaminadas, usualmente con un protocolo radicalmente diferente e invariablemente en un medioambiente diferente, los estudios siguientes a menudo fallen en confirmar (y pueden aun contradecir) el estudio inicial. Los médicos pueden verse desconcertados con la conclusión, si esta, es válida...La complejidad de la enfermedad y del medio ambiente del cuidado, la incertidumbre acerca de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y la terapéutica, imprecisiones del diagnóstico, dinámica de las enfermedades, variabilidad de los estilos de prácticas, e inconsistencia del cuidado aportado, todos conspiran contra nuestros mejores esfuerzos bien intencionados. La importancia de la definición de la enfermedad y la selección de pacientes para la validación de las conclusiones derivadas de un estudio clínico en cuidados intensivos no pueden dejar de ser subrayadas (¿Los términos SDRA y sepsis realmente describen poblaciones homogéneas?). Even William Sealy Gosset, el «Student» del Students *t*-test habría tenido problemas para aplicar su estadística a mármoles que no son ni blancos ni negros» (46).



Muchos autores reconocen la importancia de examinar la manera de mejorar el uso de un ECA en la UCI (39,47). Djillai Annan recientemente aborda el tema en los estudios de sepsis y lo propio hace David Menon en los estudios de trauma craneoencefálico. Igualmente, se está prestando mayor atención al manejo de los grupos control y al *diseño* mismo de la investigación (26,47-49).

Sin embargo, el ECA tiene que afrontar muchos desafíos. Además de los aspectos metodológicos, hay temas conceptuales que deberían tenerse en cuenta: las intervenciones a evaluar, la forma de plantear las hipótesis, el modelo de explicación del proceso fisiopatológico y la inferencia causal que se quiere establecer. ¿Es el ECA un método adecuado para evaluar intervenciones complejas? Se pueden esperar resultados favorables de un ECA que evalúa intervenciones en procesos fisiopatológicos que no tienen una adecuada explicación por un modelo mecanicista? ¿Debemos esperar resultados favorables de un ECA cuando se evalúa una hipótesis de fenómenos complejos con un enfoque reduccionista? debemos esperar resultados favorables de un ECA que intenta establecer inferencias causales de procesos que no tiene bien establecidas esta relación causal?. Estos son puntos sobre los cuales también tenemos que reflexionar.

Se abre un nuevo camino en la investigación

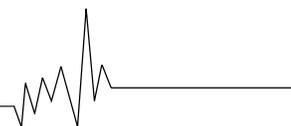
Abrir el horizonte y reenfocar algunos aspectos de la investigación en UCI es una tarea que se ha empezado a abordar en los últimos años. Es evidente que es importante identificar en qué contextos y cómo serían útiles los ECA, no perder de vista la importancia de los estudios observacionales y reconocer que la investigación cualitativa tiene cabida para abordar ciertas preguntas de investigación. Además, uno de los avances conceptuales más importante en los últimos años es el enfoque de los fenómenos complejos mediante el concepto de dinámicas no lineales. Nuevamente este enfoque nos viene de la física la que a partir de los años 60 ha iniciado el abordaje del estudio de los fenómenos naturales que tienen comportamientos dinámicos no lineales y nos ofrece una nueva manera de entender de la naturaleza y da un nuevo enfoque de la investigación científica.

Solo a partir de la década de los 80, el concepto de dinámicas no lineales ha empezado a cobrar importancia progresiva en medicina. La Teoría del Caos y la Fractalidad hacen parte de este enfoque, con el cual han sido abordados temas que competen al campo de la cardiología, la neurología y la fisiología, solo por mencionar algunos, (50, 51). El cuidado crítico no ha sido la excepción. En 1996 Godin y Buchman plantean una hipótesis alternativa al SIRS, fundamentado en el concepto de dinámicas no lineales (52). La disfunción multiorgánica es evaluada explorando el paradigma de los sistemas no lineales complejos por Seely y Christou en el año 2000 (53). La aplicación de estas ideas permitió el inicio de los llamados «estudios in silico» para evaluar la respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y la falla multisistémica (45, 54). Las herramientas de simulación computacional, han permitido investigar con este enfoque las señales fisiológicas en UCI (55, 56), las herramientas predictoras de mortalidad (57, 58) y la ventilación mecánica (59, 60), entre otros. Este nuevo enfoque de investigación se aleja de los métodos clásicos, y es bastante prometedor, si se tiene en cuenta el fundamento conceptual sobre el cual se apoya, y está en pleno desarrollo.

Conclusiones

A lo largo del presente ensayo tuvimos la intención de plantear algunos aspectos de la investigación y la ciencia que han sido relevantes en la medicina. En cuanto a los métodos de investigación en ciencia, Wivagg y Allchin nos ofrecen la siguiente visión: «La investigación en ciencias hay que enseñarla como una caja de herramientas, donde hay varios instrumentos que se pueden utilizar, según la situación, sin presentar el método científico – clásico - como un dogma. La ciencia deriva de un conjunto de métodos, no de un - único - método. Los métodos también incluyen construcción de modelos, analogías, reconocimiento de patrones, inducción, simulación computarizada, experimento, ensayo y error, entre otros» (61).

En cuanto al pensamiento científico en la investigación médica, es conveniente tener en cuenta lo que la física y la filosofía de la ciencia nos pueden dejar como enseñanzas: en el año de 1996 Roger Bone publicó en *Critical Care Medicine* un artículo titulado





«Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS». En este artículo, además de presentar su hipótesis del SIRS y el CARS, el doctor Bone nos deja como enseñanza, la importancia de tener en cuenta los conceptos de la física, en este caso la ley de acción y reacción de Newton, para intentar entender lo que puede pasar en nuestros pacientes (62). En ese mismo número, Paul Godin y Timothy Buchman también publican un artículo denominado «Uncoupling of Biological Oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome» (52). Ellos, al igual que Bone, se apoyan en la física para explicar su hipótesis, sin embargo, lo hacen desde el ángulo de las dinámicas no lineales. Por último, Martin Tobin, en su editorial citado al principio de este ensayo, nos muestra que cuando se habla de temas de ciencia, recurrir al fundamento filosófico es importante. Lo hace cuando cita a Karl Popper para argumentar lo inútil que ha sido históricamente graduar la investigación científica, y cuando se refiere magistralmente a la pintura «La escuela de Atenas» de Rafael (1510) interpretando en Platón las ideas (fundamentos teóricos universales) y en Aristóteles (el saber práctico), como ejemplo para sustentar como debe tomar las decisiones un médico sabio: con un pie en cada campo (2). Tobin también enseña la importancia que tiene la filosofía de la ciencia a la hora de entender los problemas de la ciencia y por extensión lo propio de la Investigación en cuidados intensivos.

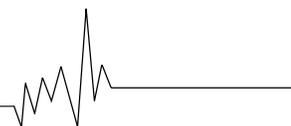
Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene vinculación comercial con ninguno de los métodos o productos mencionados, por tanto no hay conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

1. Karanicolas PJ, Kunz R, Guyat G. Point: Evidence-Based Medicine has a sound scientific base. *Chest* 2008; 133 (5):1067-71.
2. Tobin M. Counterpoint: Evidence-Based Medicine lacks a sound scientific base. *Chest* 2008; 133 (5): 1071-4.
3. De Asua, Miguel. Acerca de la ciencia. En: De Asua M.; Delfino J.M.; Gonzales F.L.; Kaufman S.; Rossi J.P.; Rosi R.C. La Investigación en Ciencias Experimentales. Eudeba. Buenos aires. 2006. p. 13-60.
4. Muñoz-Martínez J. El Método Experimental. En: Hernández G., Rodríguez L.M.; Gil Antón M.; Muñoz-Martínez J.; Duval G. Filosofía de la Experiencia y Ciencia Experimental. Fondo de Cultura Económica. México.D.F. 2003.
5. Florian, V. Diccionario de Filosofía. Editorial Panamericana. Bogotá DC, 2004
6. Mayr E. PORQUE ES ÚNICA LA BIOLOGÍA. Katz edit. Buenos Aires. 2006.
7. Bacon F. NOVUM ORGANUM. Ed. Porrúa. Mexico D.F. 2000
8. Descartes R. DISCURSO DEL MÉTODO. Panamericana. Bogotá. 1999.
9. Hawking S. EL UNIVERSO EN UNA CASCARA DE NUEZ. Crítica/Plantea. Barcelona 2002
10. Maximo A, Alvarenga B. FÍSICA GENERAL. Con experimentos sencillos. 4ª Edición. México D.F. 1998
11. Sametband MJ. ENTRE EL ORDEN Y EL CAOS. La complejidad. Segunda edición. México D.F. Fondo de Cultura Económica. 1999
12. Pérez Tamayo R. Existe el método científico? Fondo de Cultura Económico. México D.F. tercera edición. 2003.
13. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. No 213, Colección Fondo de Cultura Económica. Segunda Edición, México DF, 2004
14. Duval G. Ciencias sociales y el experimento. En: Hernández G., Rodríguez L.M.; Gil Antón M.; Muñoz-Martínez J.; Duval G. Filosofía de la Experiencia y Ciencia Experimental. Fondo de Cultura Económica. México.D.F. 2003.
15. Martínez Míguez M. La nueva Ciencia, su desafío lógica y método. Trillas. México D.F. 1999.
16. Hawking S. A hombros de gigantes. Crítica. Barcelona 2004
17. Gribbin J. En busca del gato de Schrodinger. Salvat Editores. Barcelona. 1986
18. Clemente de la Torre A. Física cuántica para los filósofos. Segunda edición. México D.F. Fondo de Cultura Económica. 2000
19. Gaeta R, Gentile N, Thomas Khun. De los paradigmas a la teoría evolucionista. Eudeba. Buenos aires 1998.
20. Diez JA, Moulines CU. Fundamentos de filosofía de la ciencia. Ariel. 2 Edición. 1999.
21. Vincent J-L. Evidence-Based Medicine in the UCI. Important advances and limitations. *Chest* 2004; 126: 592-600.
22. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes R. Evidence-Based Medicine. 2a. Edition. Churchill Livingstone, 2000
23. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA. Aspectos fundamentales. Masson. 2 Edición. 1999. p. 141-70.
24. Devereaux P.J, Yusuf F. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Int Med* 2003; 254: 105-13.
25. D'arcy Hart P. A Change in scientific approach: from alternation to randomized allocation in clinical trials en the 1940s. *BMJ* 1999; 319: 572-3.
26. Takala J. Better conduct of clinical trials: The control group in critical care trials. *Crit care Med* 2009; 37(1): S80-S90
27. Ospina-Tascon G, Buchele G, Vincent J-L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit care Med* 2008; 36: 1311-22.
28. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of Treatment with low doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in patients with Septic Shock. *JAMA*.2002; 288: 862-71.
29. Sprung Ch, Annane D, Keh D, et al Hydrocortisone therapy for patients with Septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
30. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*. 2002; 356: 26-30.
31. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney* 2006; 70: 1312-7.
32. VA/NIH Acute Renal failure Trial Network. Intensity of Renal Support in critically ill patients with Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
33. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359-67.
34. Brunkhorst F, Engel Ch, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
35. NICE-SUGAR Study. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-97.
36. Dreyfuss D. Beyond randomized, controlled trials. *Curr op Crit Care* 2004; 10: 574-8.
37. Petrucci N. Generalisability of randomised controlled trials: a matter of discussion. *Intensive Care Med* 2003; 29: 858.
38. Harvey S, Harrison D, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-77.

39. Ospina-Tascon G, Vincent J-L. The challenge of clinical trials in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36(11): 3119.
40. Winters B, Cuong J, Hunt E, et al. Rapid response systems: A systematic review. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1238-43.
41. DeVita M, Bellomo R. The case of rapid response systems: are randomized clinical trials the right methodology to evaluate systems of care? *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1413-4.
42. Hillman K, Chen J, May E et al. Complex intensive care unit interventions. *Crit Care Med* 2009; 37(1): S102-S106.
43. Chiche J-D, Angus D. Testing Protocols in the Intensive Care Unit. Complex trials of complex interventions for complex patients. *JAMA* 2008; 299(6): 693-5.
44. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 21-30.
45. Vodovotz Y, Clermont G, Chow C, An G. Mathematical models of the acute inflammatory response. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 383-90.
46. Marini J. Meta-analysis: Convenient assumptions and inconvenient truth. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 328-9.
47. Annane D. Improving clinical trials in the critically ill: Unique challenge- Sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(1): S117-28.
48. Mélot C. New designs for clinical trials. *Crit Care Med* 2009; 37(1): S59-64.
49. Menon D. Unique challenges in clinical trials in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009; 37(1): S129-35.
50. Goldberger A. non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347:1312-4.
51. Goldberger A, West B. Fractals in physiology and Medicine. *Yale J Biol Med* 1987; 60: 421-35.
52. Godin P, Buchman T. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1107-16.
53. Seely A., Christou N. Multiple organ dysfunction syndrome: Exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000; 28(7):2193-200.
54. Vodovotz, Chow C, Bartles J, et al.,. In Silico models of acute inflammation in animals. *SHOCK* 2006; 26(3): 235-44.
55. Goldstein B, Mcnames J, McDonald B, et al. Physiologic data acquisition system and database for the study of disease dynamics in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 433-41.
56. Towell D, Sonnenthal K, Kimberly B, et al. Linear and no linear analysis of hemodynamics signal during sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2051-7.
57. Varela M, Calvo M, Chana M, et al.,. clinical Implications of temperature curve complexity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33(12): 2764-71.
58. Jaimes F, Farbiarz J, Alvarez D, et al.,. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room. *Crit Care* 2005; 9:R150-R156.
59. Boker A, Graham MR, Wallei K, et al. improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 456-62
60. Mutch WA, Buchman T, Girling I, et al. Biologically variable ventilation improves gas exchange and respiratory mechanics in a model of severe bronchospasm. *Crit Care Med* 2007; 35:1749-55.
61. Wivagg D, Allchin D. The Dogma of «The» Scientific Method. *Am Biol Teach* 2002; 64: 645-6.
62. Bone R. Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 26(7): 1125-8.





Fibrilación auricular en intoxicación por carbamatos

Atrial fibrillation in carbamate poisoning

Fabián Andrés Rosas R.⁽¹⁾; Pilar Julieta Acosta G.⁽²⁾

Resumen

La intoxicación por inhibidores de colinesterasa, en especial carbamatos, es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias, ya que son una de las principales sustancias utilizadas en los intentos de suicidio, dado su bajo costo y fácil adquisición en el comercio.

Clínicamente producen un toxidrome colinérgico, con síntomas muscarínicos y/o nicotínicos, secundario a los procesos fisiopatológicos de estos síndromes se pueden presentar manifestaciones cardíacas, entre las se encuentran intervalo QTc prolongado, cambios ST-T, defectos de conducción, taquicardia y bradicardia sinusal, taquicardia ventricular polimórfica del tipo *torsade de pointes*; sin embargo, es infrecuente el reporte de fibrilación auricular.

Este artículo reporta una serie de cuatro casos, de fibrilación auricular asociada a la intoxicación por carbamatos, en pacientes previamente sanos, la cual resolvió espontáneamente, dejando ver que esta alteración no es tan infrecuente como se cree.

Palabras clave: carbamatos, fibrilación auricular.

Introducción

Los carbamatos son plaguicidas, creados como insecticidas, pero actualmente algunos productos se emplean como rodenticidas; esto ha cobrado importancia en los servicios de urgencia dado que están siendo utilizados, con frecuencia, en intentos de suicidio, al ser productos de fácil consecución y algu-

Abstract

Poisoning by cholinesterase inhibitors, especially carbamates, is often seen in emergency services. They are among the poisonous substances most frequently used in suicidal attempts, due to their low cost and ready accessibility. Clinically, they produce a cholinergic syndrome, with muscarinic and/or nicotinic symptoms. Due to the pathophysiologic processes of these syndromes, cardiac manifestations such as a prolonged QTc interval, ST-T changes, heart blocks, tachycardia or sinus bradycardia, and polymorphic ventricular tachycardia (*torsade de pointes*) could occur. However, atrial fibrillation is seldom reported. This article informs of a series of four cases of atrial fibrillation related to carbamate poisoning in previously healthy patients. In all cases the disorder resolved spontaneously, which shows that this condition is not as rare as is believed.

Key words: carbamates, atrial fibrillation.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 173-178.

nos de ellos a bajo costo. En Colombia, no hay estadísticas precisas de las intoxicaciones por estas sustancias, pero en Estados Unidos la *American Association of Poison Control Center*, reportó entre 1998 y 2002, 25000 intoxicaciones por carbamatos.

La intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, y en especial los carbamatos, es uno de los proble-

(1) Médico Cirujano Universidad El Bosque
Residente Medicina de Emergencias, Universidad El Rosario, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

(2) Toxicóloga Clínica, Universidad El Rosario
Docente de Toxicología Universidad El Rosario
Toxicóloga, Hospital Santa Clara ESE. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
pilarjulieta@gmail.com

Recibido: 05/06/2009.
Aceptado: 12/06/2009.



mas críticos y más frecuentes en los servicios de urgencias, sumado esto a las características clínicas que varían de acuerdo a la dosis y presentación; el cuadro está enmarcado en un síndrome colinérgico con signos y síntomas muscarínicos o nicotínicos, los cuales deben ser reconocidos y manejados en forma oportuna para evitar complicaciones e incluso la muerte. Aparte de los hallazgos clínicos se han descrito gran variedad de manifestaciones cardiacas asociadas a la intoxicación por carbamatos, las más frecuentes: prolongación del QTc, alteraciones del segmento ST, ondas T invertidas y extrasístoles ventriculares; sin embargo, en la literatura internacional la fibrilación auricular, es raramente descrita.

Reporte de casos

Caso 1

Paciente masculino de 44 años de edad, quien ingresa al servicio de urgencias del Hospital Santa Clara E.S.E, traído por ambulancia del CRUE proveniente del domicilio, quien luego de discusión con su esposa decide tomar un sobre de Campeón® (aldicarb), presentando posteriormente mareo, sialorrea, diarrea temblor y alteración del estado de conciencia. Como antecedentes farmacodependencia (basuco y marihuana desde hace 30 años) y cuatro intentos de suicidio previos.

Al ingreso se encontraba en mal estado general con Glasgow: 7/15, TA: 90/50 mm Hg, FC: 44 latidos por minuto FR: 10 por minuto, sialorreico, cianosis central y periférica, con hipotermia, pupilas mióticas isocóricas no reactivas a la luz, con ruidos cardiacos bradicardicos, arrítmicos sin soplos, campos pulmonares con disminución del murmullo vesicular y estertores bibasales. Sin signos de focalización, con hiperreflexia en las 4 extremidades, sin reflejos patológicos.

Se inició manejo y dado el compromiso de la vía aérea por broncorrea abundante y alteración del estado de conciencia, se decide intubación orotraqueal y administración de atropina con mejoría de la frecuencia cardiaca y 1500 cc de solución salina normal. Se toma glucometría: 198 mg/dl y electrocardiograma que mostró bloqueo de rama derecha y fibrilación auricular, con respuesta ventricular controlada, sin alteraciones en el segmento ST (Figura 1).

Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se continua monitorización y 24 horas después del ingreso por mejoría clínica se decide extubar sin complicaciones. Se solicitaron niveles de colinesterasa reportados en 92 unidades delta pH/h (91-164 U delta pH/h).

Evoluciona favorablemente con resolución espontánea de fibrilación auricular, se traslada a unidad de salud mental para manejo del trastorno depresivo mayor.

Caso 2

Paciente de 24 años, desempleado, traído por familiares por ingesta voluntaria de rodenticida marca «Guayaquil» en presentación granulada, una hora previa al ingreso por dificultades con la pareja. Inicia sintomatología con somnolencia, sialorrea profusa, debilidad generalizada y dolor abdominal tipo cólico. Como antecedentes infección por HIV sin tratamiento; es el tercer intento suicida.

Al ingreso, llega en regular estado general, FC: 42 latidos por minuto, FR: 24 por minuto, TA: 130/70, afebril, palidez cutánea, diaforesis profusa, pupilas mióticas de 1mm no reactivas, sialorrea abundante, ruidos cardiacos bradicardicos, arrítmicos, ruidos respiratorios con movilización de secreciones en ambos campos pulmonares, extremidades con fasciculaciones en miembros superiores e inferiores; neurológico: somnoliento fácilmente alertable, pares craneanos normales, debilidad muscular generalizada, hiporreflexia generalizada.

Se administran en total 6 mg de atropina, con mejoría de bradicardia y desaparición de secreciones en vías respiratorias. Se toma electrocardiograma evidenciando fibrilación auricular, con respuesta ventricular lenta (Figura 2), niveles séricos de colinesterasa: 80Udelta pH/h (v.ref 91 a 164 U delta pH/h), tiempos de coagulación y pruebas de función renal normales.

Continúa monitorizado y veinticuatro horas luego de la ingesta del producto se encuentra resolución de la fibrilación auricular, sin haber administrado ningún medicamento antiarrítmico. Es valorado por psiquiatría y se traslada a Unidad de Salud mental para continuar tratamiento de patología depresiva.

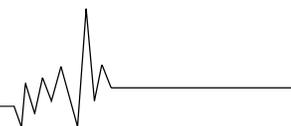




Figura 1. Electrocardiograma del paciente N° 1, que muestra bloqueo de rama derecha y fibrilación auricular.

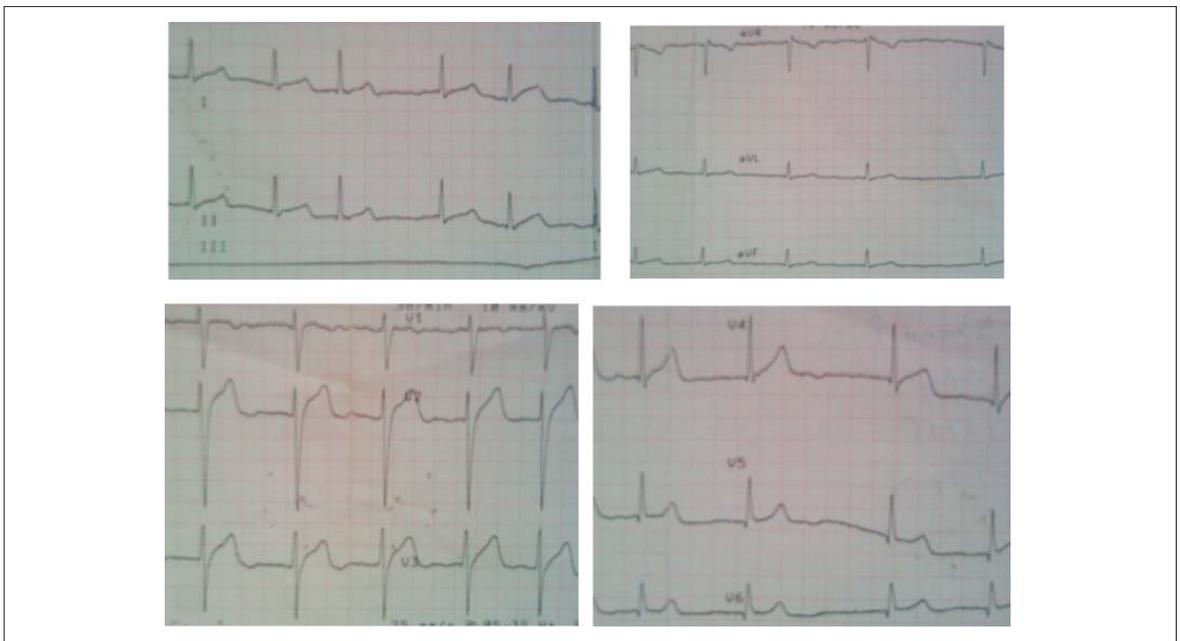


Figura 2. Electrocardiograma del paciente N° 2, que evidencia fibrilación auricular, con respuesta ventricular lenta.



Caso 3

Paciente de 25 años, ingresa a la institución traído por familiares por ingesta una hora previa de rodenticida «Campéon®»; presentó somnolencia, palidez, náuseas, un episodio de emesis y diaforesis. Como único antecedente alergia a los AINES.

Ingresa somnoliento, hidratado, sin dificultad respiratoria, TA: 120/80 mm Hg, FC: 84 latidos por minuto, FR: 24 por minuto, saturación 95% con FiO_2 : 0,21. Palidez cutánea, mucosa oral húmeda, sin sialorrea, pupilas mióticas no reactivas a la luz, cardiopulmonar: ruidos cardiacos arrítmicos; ruidos respiratorios sin agregados, abdomen: ruidos intestinales presentes, blando no doloroso, no masas. Extremidades: sin edema, perfusión distal 2 segundos, sin déficit neurológico.

Se solicitó electrocardiograma que evidenció fibrilación auricular, con respuesta ventricular controlada, sin antecedentes de enfermedad cardiaca, por lo que se solicitaron marcadores de lesión miocárdica que estaban en rango normal, se dejó en observación.

Veinticuatro horas luego del ingreso el paciente presenta resolución espontánea de la fibrilación auricular, sin compromiso hemodinámico y sin síntomas de intoxicación, por lo que fue dado de alta del hospital con control ambulatorio.

Caso 4

Paciente masculino de 56 años, quien ingresa remitido de institución de primer nivel por presentar cuadro de 12 horas de evolución dado por ingesta involuntaria de Campeón® (aldicarb); ingresó con cuadro compatible con síndrome colinérgico muscarínico, dado por sialorrea, broncorrea, diaforesis, miosis, disnea, requiriendo ventilación mecánica por riesgo de falla ventilatoria; se administraron en total 6 mg de atropina con adecuada respuesta. Adicionalmente se encuentran ruidos cardiacos arrítmicos, por lo que se toma electrocardiograma que muestra fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, sin signos de bajo gasto ni repercusión hemodinámica (Figura 3). Se continua monitorización estricta, al completar 24 horas por mejoría clínica se realiza extubación. Electrocardiograma de control a las 24 horas sin evidencia de fibrilación auricular, se tomó ecocardiograma que fue normal.

Discusión

Los carbamatos son derivados del ácido carbámico, son pesticidas inhibidores de colinesterasa, pero de forma reversible.

Para entender los mecanismos fisiopatológicos de la toxicocinética de los carbamatos en necesario entender como actúa la acetilcolina, este es un neurotransmisor liberado en la placa neuromuscular, que actúa en la sinapsis preganglionar (receptores nicotínicos) y postganglionar (receptores muscarínicos), mediada por calcio para producir el potencial de acción. La acetilcolinesterasa actúa en el metabolismo de la acetilcolina degradándola en ácido acético + colina. Actuando como un *feedback* negativo.

En el caso de intoxicación por inhibidores de colinesterasa, específicamente los carbamatos, estos se unen a la enzima de forma reversible, es decir que los efectos son temporales, con autoresolución. La inhibición de la colinesterasa produce una acumulación de acetilcolina, lo que conlleva a despolarización masiva y continua de la membrana, es decir, una estimulación tetánica, secundario a alteración en la liberación de sodio, potasio y calcio, y esto a su vez lleva a cambios de la permeabilidad de la membrana propagando el potencial de acción continuamente. (Figura 4).

En los carbamatos – grupo carbamil- la unión a la colinesterasa se disocia generalmente en 24 horas, es decir, la enzima queda funcionando por lo tanto no es necesario la utilización de oximas como tratamiento.

Las manifestaciones clínicas van a depender de los efectos muscarínicos o nicotínicos.

Dentro de la estimulación muscarínica, se van a encontrar síntomas como: lacrimación, sialorrea, broncorrea, diarrea, emesis, incontinencia urinaria, y efectos cardiovasculares como alteraciones en la conducción sinuauricular y auriculo – ventricular, dependientes de alteraciones de sodio, potasio y calcio, lo que va a producir un acortamiento en los periodos refractarios del potencial de acción.

Los síntomas nicotínicos secundarios a estimulación simpática, conllevan a midriasis, fasciculaciones musculares, debilidad incluso parálisis muscular, taquicardia e hipertensión secundarios a liberación de norepinefrina.

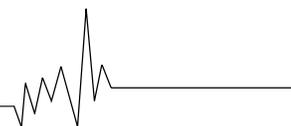




Figura 3. Electrocardiograma del paciente N° 4, que muestra fibrilación auricular, con respuesta ventricular rápida.



Figura 4. Efecto de la intoxicación por inhibidores de colinesterasa sobre las fibras miocárdicas.

Sin embargo, los mecanismos de cardiotoxicidad de organofosforados y carbamatos aún son inciertos; se ha reportado que alteraciones en los electrolitos, desequilibrios ácido-base e hipoxia, estarían relacionados con la aparición de complicaciones cardiovasculares; tampoco se han correlacionado con el nivel de colinesterasa y no es claro si estos

efectos cardiovasculares: alteraciones de la conducción S-A y A-V (efectos muscarínicos) y taquicardia (efectos nicotínicos), sean la causa de la fibrilación auricular; sin embargo, en los cuatro casos presentados, ninguno de los pacientes tenía alguna de las condiciones descritas.



Conclusión

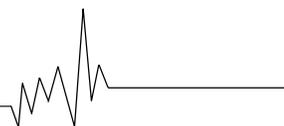
En la intoxicación por inhibidores de colinesterasa, es infrecuente la presencia de fibrilación auricular, de acuerdo a lo reportado en la literatura; sin embargo, si ésta aparece se debe realizar seguimiento clínico del paciente y corregir las alteraciones ácido-base, electrolíticas o de hipoxia que podrían favorecer la aparición de trastornos de conducción. Además es posible que si no existe patología de base, la fibrilación auricular revierta en forma espontánea sin requerir tratamiento específico.

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Referencias

1. Topacoglu H, Unverir P, erbil B, Sarikaya S. An unusual cause of atrial fibrillation: Exposure to insecticides. *Am J ind Med* 2007; 50: 48-9.
2. Anand S, Singh S, Nahar U, et al. Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol* 2009; 47: 230-5.
3. Saadeh AM, Farsakh NA, Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997; 77:461-4.
4. Karki P, Ansari JA, Bhandari S, Koirala S. Cardiac and electrophysiological manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45: 385-6.
5. Eddleston M, Bluckley NA, Eyer P, Dawson A, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371(9612): 597-607.
6. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *Wld Hlth Statist Quart* 1990; 43: 139-44.
7. Brown JH, Taylor P, Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. 11 edn. New York: McGraw-Hill; 2006. Muscarinic receptor agonists and antagonists; Chap. 8.
8. Clark, RF. *Goldfrank's Toxicological Emergencies*. 8 edn.. New York: McGraw-Hill Professional; 2006. Insecticides: organic phosphorus compounds and carbamates; p. 1496-13.
9. Peter JV. Organic Insecticides. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 11-21.





Problemas gastroenterológicos más frecuentes en el enfermo neurológico agudo grave

Gastroenterological problems in the neurocritical patient

Rafael Pérez Yepes⁽¹⁾, Héctor Hernández Mosquera⁽²⁾

Resumen

El paciente neuroquirúrgico grave tiende a presentar serias complicaciones gastrointestinales, las cuales son superadas gracias al diagnóstico precoz y a un tratamiento adecuado.

Entre las complicaciones gastrointestinales más importantes y comunes están: las hemorragias digestivas, la gastroparesia y las diarreas, las cuales se observan a diario en las unidades de cuidados intensivos, pero que, a la vez, pueden ser de fácil manejo gracias a la acción rápida del grupo interdisciplinario.

Las hemorragias digestivas actualmente tienen una baja incidencia gracias al uso cada vez más extendido de fármacos protectores de la mucosa gástrica, pero por esto no deja de ser importante. Se han identificado causas asociadas a la presencia de várices originadas en el esófago distal y en las regiones gástricas proximales y otras causas relacionadas con el ácido como la úlcera péptica y el daño de la mucosa por el estrés. Causas menos frecuentes son el síndrome de Mallory-Weiss y lesiones vasculares. Varios factores de riesgo para el sangrado en la UCI se han identificado:

- Ventilación mecánica por más de 48 horas
- Coagulopatía en curso

Otros, cuya importancia es variable, son: choque, falla hepática y renal, sepsis, trauma múltiple, quemaduras de más de 35% de la superficie corporal, trasplante de órganos, trauma de cráneo o raquímedular, antecedente de enfermedad ulcerosa previa.

En cuanto a la gastroparesia, existen muchas causas para su presentación, y la diabetes es una de las más comunes para esta enfermedad. Entre otras cau-

Abstract

The seriously ill neurosurgical patient has a tendency to develop serious gastrointestinal complications, which demand early diagnosis and adequate treatment. Among the most important and frequent complications are digestive hemorrhages, gastroparesis, and diarrhea, which are to be met with on a daily basis in intensive care units. These conditions can usually be managed with ease thanks to rapid intervention by the interdisciplinary group. The incidence of digestive hemorrhages is currently low, thanks to the increasing use of drugs that protect the gastric mucosa. However, this problem continues to be important. Several causes have been identified, such as varices of the distal esophagus or the proximal gastric regions. Other causes, related to acid, include peptic ulcers and damage to the mucosa caused by stress. Other, less frequent causes are the Mallory-Weiss syndrome and vascular injuries. Several risk factors for bleeding in the ICU have been identified, including mechanical ventilation for more than 48 hours and coagulopathies. Other factors of varying importance include shock, liver and kidney failure, sepsis, multiple trauma, burns affecting more than 35% of body surface, organ transplants, injury to the head or spine, or previous ulcerous disease.

Gastroparesis, in its turn, can be due to many causes, with diabetes as the leading one. Other causes include infection, endocrine disorders, connective tissue disorders such as scleroderma, neuromuscular diseases, cancer, radiation therapy of the chest or abdomen, some types of chemotherapy, surgery of the upper intestinal tract, and idiopathic (unknown) causes. Gastrointestinal complications have a negative effect on the dietary intake of patients. This nutritional

(1) Neurointensivista, Fellow Terapia Endovascular. Instituto ENERI Dr. Pedro Lylyk, Buenos Aires, Argentina. erezdoc@hotmail.com

(2) Internista, Hospital Universitario Metropolitano, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Instituto ENERI Avenida Libertador 6647. Buenos Aires Argentina. perezdoc@hotmail.com

Recibido: 03/06/2009.

Aceptado: 12/06/2009.



sas están: infecciones, trastornos del sistema endocrino, trastornos del tejido conectivo (como la esclerodermia), enfermedades neuromusculares, causas idiopáticas (desconocidas), cáncer, tratamiento de radiación en el tórax o abdomen, algunos tipos de quimioterapia y cirugía del tracto intestinal superior.

La presencia de complicaciones gastrointestinales tiene un efecto negativo sobre la cantidad de dieta aportada a los pacientes. Este déficit nutricional también puede afectar negativamente la evolución de los pacientes, originando un incremento de las complicaciones infecciosas, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad. El empleo de protocolos para la identificación y el manejo adecuado de las complicaciones gastrointestinales en los pacientes críticos puede ser un factor beneficioso en la evolución de los mismos.

La nutrición en el paciente neurocrítico juega un papel muy importante, ya que de esta también depende su recuperación. Los pacientes en estado crítico requieren un aporte nutricional precoz, que atenué la respuesta fisiológica al mismo, por lo que se disminuiría la progresión de la disfunción orgánica múltiple (DOM) con la administración de una alimentación adecuada y precoz. Todo esto con el fin, también, de disminuir las complicaciones metabólicas e infecciosas.

Palabras clave: paciente neurocrítico, hemorragia digestiva, gastroparesia, diarrea, nutrición.

deficit can negatively affect the clinical course of patients by increasing infectious complications, hospital stays, and mortality. Using protocols for adequately identifying and managing gastrointestinal complications in critically ill patients can be beneficial for their clinical course.

Nutrition plays a very important role in neurocritical patients and is essential for their recovery. Critically ill patients require early nutritional support in order to diminish the physiological response to their condition. For the same reason, an early, adequate nutritional support should reduce the progression of multiple organ failure (MOF), as well as metabolic and infectious complications.

Key words: Neurocritical patient, digestive hemorrhage, gastroparesis, diarrhea, nutrition.

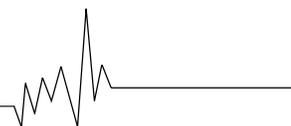
Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 179-188.

Hemorragias digestivas

Introducción

La hemorragia digestiva se define con la extravasación de sangre del tubo digestivo por un punto sangrante, que se localiza entre el esfínter esofágico superior y el ángulo de Treitz o flexura duodenoyeyunal. La hemorragia digestiva alta (HDA) es una complicación poco frecuente en la actualidad (1% y 2%), pero cuando se presenta es causa de aumento de la mortalidad. Las dos causas más habituales son la hemorragia digestiva (HD) por úlcera péptica y la secundaria a hipertensión portal. La hemorragia digestiva baja es menos frecuente que la de

origen alto y tiene tendencia a autolimitarse (1). La hemorragia por «ulcus de estrés» o enfermedad aguda de la mucosa gástrica, es la causa más frecuente en los casos de sangrado de menor gravedad y se encuentra en estrecha relación con la enfermedad de base y con el grado de disfunción multiorgánica. Varios factores, entre los que cabe destacar la propia ventilación mecánica y el tiempo prolongado de estancia en UCI, han sido implicados en la causa de la hemorragia por «ulcus de estrés». La mejoría de la situación hemodinámica y de la oxigenación de los pacientes, el empleo de nutrición enteral y la administración de fármacos «protectores de la mucosa gástrica» son los medios adecuados para la pre-





vención y el tratamiento de la hemorragia por lesión aguda de la mucosa gástrica en pacientes críticos. La hemorragia digestiva puede tener repercusiones importantes sobre el manejo nutricional de los pacientes. Con frecuencia, la presencia de hemorragia digestiva, con independencia de su cuantía o tipo, motiva la suspensión de la nutrición enteral en los pacientes o retrasa el inicio de la misma. No obstante, esta decisión puede no estar justificada en todos los casos; el motivo para suspender la dieta enteral en pacientes con hemorragia debida a «ulcus de estrés», ulcus péptico sin riesgo de sangrado según la imagen endoscópica, síndrome de Mallory-Weiss, angiodisplasia o hemorragia digestiva baja no debería ser el riesgo de que la dieta incrementa el sangrado, dado que no hay explicación fisiopatológica para ello. Por el contrario, como ya se ha indicado, existe evidencia de que la nutrición enteral puede ser un mecanismo protector de la mucosa gástrica y tener un efecto beneficioso, tanto en la prevención como en el tratamiento de la lesión de la mucosa (1,3,4).

Incidencia

- La HDA es una de las causas más frecuentes de demanda en atención de urgencias, presentado una incidencia de 100 a 150 casos por cada 100.000 habitantes por año.
- Constituye la principal urgencia gastroenterológica y la primera causa de muerte después del cáncer con un 10% a 14%, asociada a enfermedades concomitantes y a la edad.
- La HDA es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, y así mismo esta patología se incrementa con la edad.

De 75% a 100% de los pacientes críticos presentan daño de la mucosa a las 24 horas de su ingreso a UCI (5).

Etiología

Dentro de las causas más frecuentes de la hemorragia de vías digestivas comprometen: gastritis, úlcera gástrica o duodenal y várices esofágicas y duodenitis, entre otras (Tabla 1).

El síndrome de Mallory-Weiss- consiste en desgarros de la mucosa acaecidos en el ámbito de la re-

Tabla 1. Causas de hemorragia de vías digestivas.

| Principales: | |
|--|---|
| • Gastritis hemorrágicas | Con un 75% de incidencia en el paciente crítico |
| • Úlcera gástrica | |
| • Úlcera duodenal (enfermedad ácido péptica) | |
| Otras: | |
| • Várices esofágicas | Representan 5% a 15% de las causas de HVD |
| • Duodenitis | |
| • Esofagitis | |
| • Síndrome de Mallory-Weiss | |

gióncardioesofágica. Son responsables de un 5%-10% de las HDA. El cuadro clásico es la instauración de náuseas, vómitos o arcadas de tos, como antecedente previo a la hematemesis.

Tres clases diferentes de sangrado relacionado con la enfermedad de la mucosa por el estrés pueden ocurrir en la UCI: el primero es el sangrado oculto, que se define como un aspirado gástrico o heces con prueba de guayaco positiva y es el que se presenta en la mayoría de los casos. El segundo, es el sangrado evidente o apreciable, sin ser relevante desde el punto de vista clínico en la mayoría de los casos y se refiere a la presencia de hematemesis, melanemesis, hematoquezia o melenas. La tasa de sangrado evidente es sólo de 5%. El tercero, es el sangrado clínicamente significativo o relevante, que se presenta en 1% a 4% y es aquel clínicamente evidente con inestabilidad hemodinámica, disminución de 2 g/dl de la hemoglobina.

Los pacientes en la UCI comúnmente desarrollan problemas en el tracto gastrointestinal proximal como resultado del estrés psicológico severo (5,6).

Profilaxis

Una de las causas más importante de morbilidad en los pacientes hospitalizados por cualquier otra causa, es el sangrado digestivo; aunque no todos tienen el mismo riesgo de presentarlo como hecho intercurrente. La profilaxis propiamente dicha está reservada para casos en los cuales no hay patología gastroduodenal de base pero sí factores de riesgo. Se trata de administrar fármacos antes de que se presente la lesión.



La profilaxis de dicho sangrado debe hacerse racionalmente y con base en los factores de riesgo de cada caso. Hasta hace pocos años, el tratamiento profiláctico se basaba en el empleo de fármacos antiseoretos de forma indefinida, ya que en caso contrario, una gran parte de las úlceras presentaban exacerbación hemorrágica a los 2-3 años. Se han llegado a utilizar diferentes tipos de medicamentos: los tradicionales antiácidos (hidróxido de magnesio y/o de aluminio) (Antiac), el sucralfato (Suc), los antagonistas de los receptores de histamina (AH_2), los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el misoprostol (Mis) y la pirenzepina (Pir), recurriendo a la vía oral y a la vía venosa para su administración, siendo dosificados en bolos o infusión. El objetivo es elevar el pH a más de 4,0 y mantenerlo allí el mayor tiempo posible, para evitar la repetición del sangrado a largo plazo (6-8).

(Causas de las hemorragias digestivas)



Figura 1. Varices esofágicas.



Figura 2. Enfermedad de Crohn.

Gastroparesia

Introducción

Literalmente la gastroparesia significa «parálisis del estómago». La gastroparesia es un síndrome definido por un retraso en el vaciamiento gástrico, esencialmente de sólidos, sin evidencia de obstrucción mecánica. Cuando el estómago funciona de forma normal, este a través de la contracción estomacal ayuda a la trituración de la comida ingerida, para luego propulsar el alimento pulverizado hacia el intestino delgado, donde continúa la digestión y absorción de nutrientes.

La clínica de la gastroparesia puede variar desde formas leves, en las que el paciente refiere síntomas dispépticos, como saciedad precoz, plenitud postprandial o náuseas, hasta formas graves con retención gástrica que se manifiesta como vómitos de repetición, incluso con importante compromiso nutricional (4,7).

Etiología

Aunque existen diversas causas que conllevan a la gastroparesia, una de las más comunes es la diabetes, dentro de las cuales también se encuentran infecciones, trastornos del sistema endocrino, trastornos del tejido conectivo (como la esclerodermia), enfermedades neuromusculares, causas idiopáticas (desconocidas), cáncer, tratamiento de radiación en el tórax o abdomen, algunos tipos de quimioterapia, y cirugía del tracto intestinal superior. Toda cirugía realizada a nivel de esófago, estómago y duodeno podría resultar en lesión del nervio vago, que es el encargado de dar respuestas motoras y sensitivas (musculares) al intestino; normalmente el nervio vago envía impulsos a través de neuro-transmisores al músculo liso del estómago para producir una contracción y propulsar los contenidos gástricos. Si el nervio vago es lesionado durante una operación, el vaciamiento gástrico podría no llevarse a cabo. Los síntomas de la gastroparesia postoperatoria podrían desarrollarse de inmediato o incluso años después de la intervención quirúrgica (7,9).

Por otro lado, el uso de algunos medicamentos, especialmente aquellos narcóticos utilizados para controlar el dolor, con los bloqueadores del calcio y algunos antidepresivos, podrían retardar el vaciamiento gástrico, síntomas similares a la gastroparesia (Tabla 2). Las personas que sufren trastornos ali-

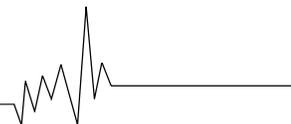




Tabla 2. Medicamentos que impiden el vaciamiento gástrico.

- Narcóticos para controlar el dolor
- Antidepresivos tricíclicos
- Bloqueadores del canal del calcio
- Clonidina
- Agonistas de la dopamina
- Litio
- Nicotina
- Medicamentos que contienen progesterona

menticios como la anorexia y bulimia también podrían desarrollar la gastroparesia, pero afortunadamente el vaciamiento gástrico puede restablecerse y mejorar los síntomas al normalizar la ingesta alimenticia y mejorar los hábitos y horarios de alimentación (8).

Gastroquinéticos-procinéticos

En muchos de los pacientes con gastroparesia, los procinéticos aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran las náuseas, los vómitos y la sensación de repleción postprandial.

Metoclopramida

La metoclopramida fue el primer fármaco desarrollado como procinético y antiemético. Tiene una acción antidopaminérgica D_2 y es también agonista de los receptores de la serotonina $5-HT_4$. Es un medicamento que actúa sobre los receptores de la dopamina en el estómago e intestino, así como en el cerebro. Este medicamento puede estimular las contracciones del estómago y llevar a un mejor vaciamiento; también tiene la posibilidad de actuar sobre la parte del cerebro que se encarga de controlar el reflejo del vómito y, por lo tanto, podría disminuir la sensación de náusea y la urgencia de vomitar. A algunas personas se les limita el uso de este medicamento por los efectos secundarios de agitación y espasmos faciales o «disquinesia tardía». La metoclopramida también puede provocar hinchazón dolorosa en las mamas y secreción del pezón, tanto en hombres como en mujeres. Este medicamento no se recomienda para consumo a largo plazo. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg cada 8 h por vía oral, unos 20 minutos antes de las comidas (3,5,8).

Domperidona

La domperidona tiene también una acción antidopaminérgica, aunque con la ventaja de que no atraviesa bien la barrera hematoencefálica, por lo que tiene muchos menos efectos indeseables a nivel central. Tras la administración crónica de domperidona se ha conseguido una mejoría de la disritmia gástrica, que se correlaciona con una mejoría clínica, aunque sin acompañarse de cambios significativos en el vaciamiento gástrico, lo que sugiere la existencia de una disociación electromecánica. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg cada 8 h por vía oral, unos 20 minutos antes de las comidas (3,7).

Eritromicina

La eritromicina, un antibiótico de la familia de los macrólidos, se comporta como un potente agente gastrocinético, actuando como un agonista de los receptores de la motilina en la musculatura lisa intestinal. La administración intravenosa de eritromicina induce la normalización del vaciamiento gástrico, tanto de sólidos como de líquidos, y cuando los pacientes son tratados con eritromicina oral el efecto beneficioso persiste, pero es mucho menor que tras la administración parenteral. La efectividad de la eritromicina en el tratamiento prolongado de la gastroparesia es discutida, ya que parece acompañarse de una pérdida de eficacia progresiva, probablemente por un efecto de taquifilaxia. Por otra parte, la eritromicina no está desprovista de efectos secundarios, tales como ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal o colitis pseudomembranosa, que en ocasiones obligan a interrumpir su administración. Otro hecho a considerar, es que la utilización de este antibiótico como procinético, comporta el riesgo de inducir resistencias bacterianas. La dosis recomendada intravenosa en los cuadros agudos es de 3 mg/kg cada 8 h. La dosis oral es de 250-500 mg cada 8 h, unos 20 minutos antes de cada comida (3,9).

Cisaprida

La cisaprida, un fármaco agonista de los receptores de la serotonina $5-HT_4$, y en menor medida, antagonista de los receptores de la serotonina $5-HT_3$, es otro fármaco utilizado frecuentemente en el tratamiento de los pacientes con gastroparesia. Su administración, tanto oral como intravenosa, mejora el vaciamiento gástrico de sólidos digeribles y no digeribles.



Se enlaza a los receptores de la serotonina ubicados en la pared estomacal, lo que lleva a que se contraiga el músculo liso del estómago y mejore el vaciamiento gástrico. A fines de la década de los años 90, se retiró la cisaprida del mercado por complicaciones de arritmias cardíacas, descubiertas en pacientes con antecedentes de arritmia o enfermedad arterial coronaria que empleaban este remedio. Ahora, nuevamente está disponible, aunque su uso está restringido. Las personas que tienen una enfermedad renal o cardíaca subyacente no deben tomar cisaprida (3).

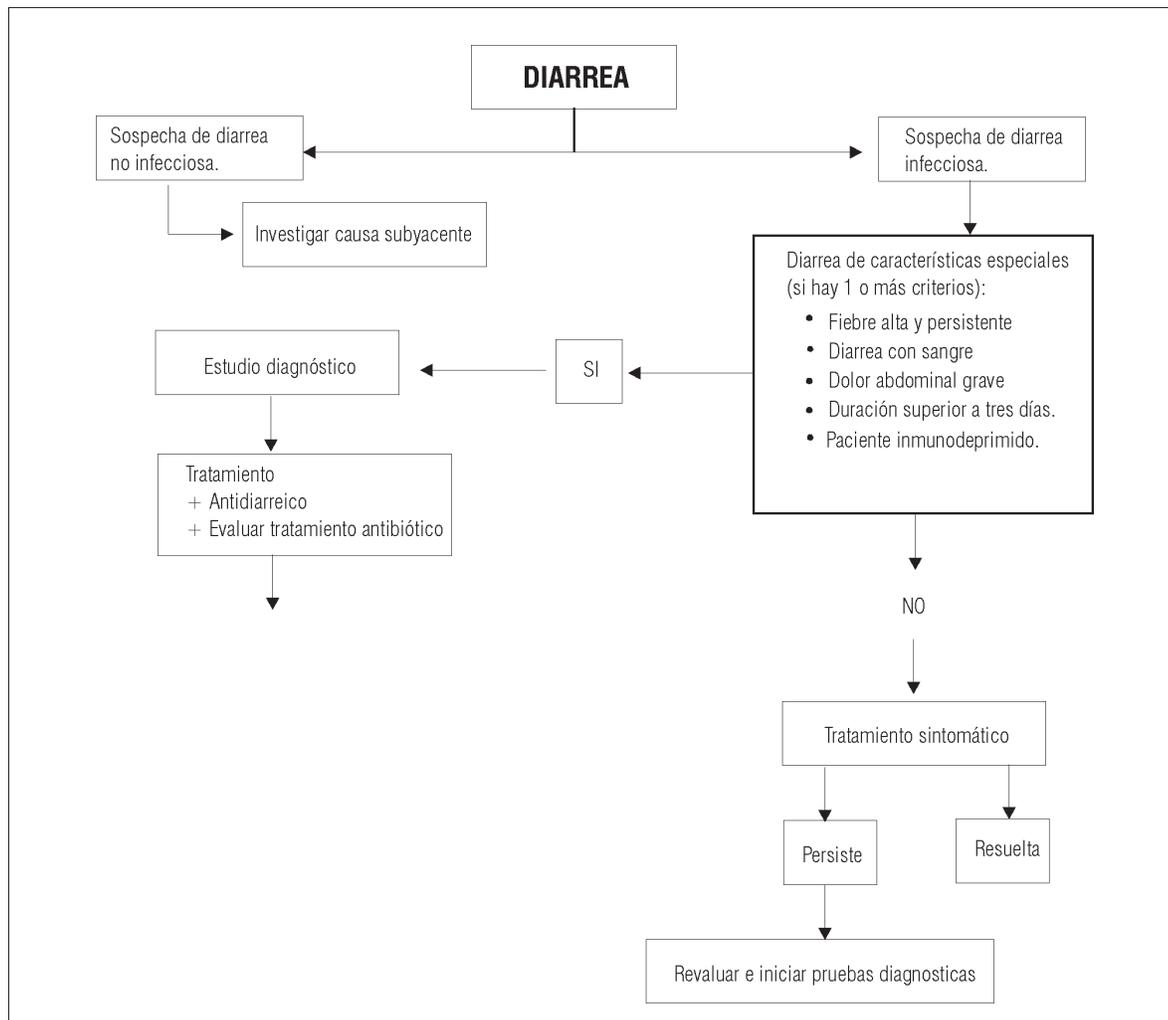
Diarrea

La diarrea es un síntoma presente en múltiples cuadros patológicos, sobretodo enfermedades del tracto gastrointestinal. Es consecuencia de una alteración

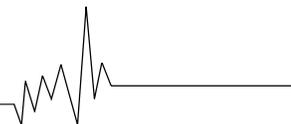
en los mecanismos gastrointestinales implicados en la absorción y secreción de fluidos, electrólitos y nutrientes (3,5,9,12).

Etiología

La diarrea es frecuente en los pacientes en UCI, estimándose su incidencia entre 20% y 60%. El personal médico asocia todas las diarreas en UCI con la alimentación por sonda, pero su causa no siempre radica en el proceso de alimentación o en la fórmula. Los principales factores asociados con la diarrea en UCI son los medicamentos (antibióticos, antiácidos con magnesio y otras), lesiones de la mucosa intestinal, infecciones bacterianas o virales y la administración de grandes volúmenes de preparaciones líquidas hiperosmolares directamente en el intestino delgado (3,7,10,11).



Algoritmo 1. Diarrea aguda.





Las causas de la diarrea aguda son variables y se pueden clasificar de diferentes maneras, una de ellas es en infecciosas (viral, bacteriana, parasitaria y micótica) y no infecciosas.

La mayor parte de los enteropatógenos que causan diarrea aguda penetran al organismo a través de la vía oral y colonizan el intestino antes del comienzo de la sintomatología de la enfermedad diarreica. Una etapa fundamental del proceso de colonización, en casi todos los casos, es la adherencia al epitelio intestinal. Frecuentemente, los mecanismos de adherencia de bacterias y protozoos son muy específicos y son mediados por interacciones de tipo receptor-ligando. Este proceso utiliza a menudo lecitinas o moléculas similares (adhesinas), que interactúan con fracciones hidrocarbonadas de la membrana de las microvellosidades (3,4,5).

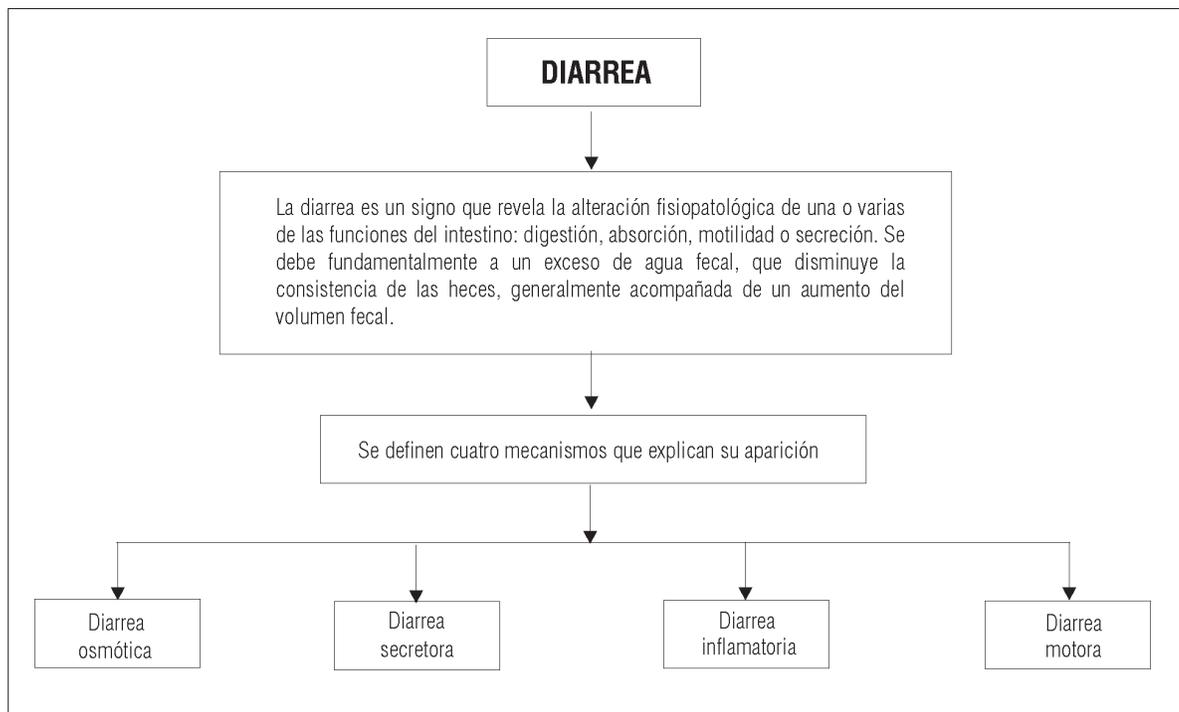
Los mecanismos a través de los cuales los enteropatógenos producen diarrea son variados, aunque generalizando pueden ser divididos en dos categorías:

- Aquellos que aumentan la secreción intestinal y,
- Aquellos que disminuyen la absorción intestinal.

Diagnóstico

Diagnóstico de diarrea aguda: lo más frecuente es que con los antecedentes y el cuadro clínico se establezca el diagnóstico sin recurrir a otras exploraciones. Estas podrían estar indicadas en procesos graves o cuando el paciente pueda estar en mayor riesgo (ancianos, inmunodeprimidos, etc.). En estos casos la prueba diagnóstica más importante en una diarrea aguda es el estudio microbiológico de las heces: habitualmente cultivo de bacterias enteropatógenas y examen directo de la muestra de heces al microscopio óptico, para descartar la presencia de parásitos. Puede ser necesario repetir este estudio para descartar con certeza la presencia de microorganismos patógenos (productores de enfermedad) (3,9,12).

Diagnóstico de diarrea crónica: el estudio de un paciente con diarrea crónica puede ser una tarea ardua. En función de las múltiples causas que la pueden provocar se podrían describir numerosas pruebas de laboratorio. No obstante, la base para establecer el diagnóstico es una historia clínica completa y minuciosa, junto con la exploración física. También y de entrada se pueden pedir estudios sencillos como una análisis de sangre. Con esta información se pue-



den establecer los mecanismos implicados, orientar causas y conocer el estado nutricional y de hidratación del paciente, aspecto este último clave en el tratamiento. En un primer momento, y en función de la sospecha diagnóstica, podría estar indicado hacer otros estudios como una prueba de ayuno (para demostrar la intolerancia a la lactosa), estudio del intestino grueso por medio de endoscopia (proctosigmoidoscopia en el caso de sospecha de síndrome de intestino irritable) una colonoscopia o un estudio microbiológico de heces. Otras pruebas a las que se puede recurrir consisten en determinar el contenido de las heces en: grasas (cuadros descritos de maldigestión o de malabsorción de grasas), presencia de sangre, de leucocitos o de laxantes. La presencia de sangre y de leucocitos (células inflamatorias) orienta a un proceso inflamatorio, por lo que se debe hacer hincapié en los estudios microbiológicos. También pueden ser de utilidad otras técnicas de imagen, como la endoscopia digestiva alta o un estudio radiológico de intestino delgado (3,9).

Nutrición en el paciente neurocrítico con problemas gastrointestinales

La calidad de la nutrición influye de manera activa en el quehacer cotidiano, en sus reacciones emocionales, en su afectividad, así como en la génesis del substrato de los aspectos cognoscitivos. Anualmente miles de personas sufren lesiones craneoencefálicas graves con efectos devastadores sobre su función neurológica, con el consecuente deterioro en su calidad de vida (6).

Fueron cuatro décadas en las cuales los grandes avances en el soporte nutricional en el paciente críticamente enfermo no se aplicaron al paciente neuroquirúrgico grave y, a pesar de que era previsible el impacto que estas lesiones tienen sobre la homeostasis corporal y los profundos efectos metabólicos sobre sistemas tan variados como el hematopoyético, el inmunológico y el muscular, la conducta fue expectante, demorando, en ocasiones, por semanas el inicio del apoyo nutricional.

Hoy en día son más productivas las literaturas acerca de estudios enfocados al soporte nutricional temprano del paciente neuroquirúrgico grave. De hecho, muchas de estas literaturas apuntan a que el aporte de la nutrición temprana disminuye el riesgo de infección y muerte del paciente neurológico (7).

¿Precoz o tardía?

Los pacientes en estado crítico requieren un aporte nutricional precoz, que atenúe la respuesta fisiológica al mismo, por lo que se disminuiría la progresión de la disfunción orgánica múltiple (DOM) con la administración de una alimentación adecuada y precoz. Todo esto con el fin, también, de disminuir las complicaciones metabólicas e infecciones. Estudios realizados anteriormente demuestran que el inicio temprano de la nutrición disminuye el riesgo de morbilidad por sobreinfección. Sin embargo, no es suficiente empezar un soporte enteral o parenteral temprano si no se alcanza un aporte adecuado de aporte calórico, que cubra las necesidades energéticas de estos pacientes (3,9).

¿Enteral o parenteral?

En todo paciente en estado crítico, se busca disminuir el riesgo de atrofia intestinal y translocación bacteriana, para lo cual la nutrición enteral se ha convertido en la principal estrategia para estimular el trofismo de la mucosa. Este principio es importante para que en la mayoría de los protocolos se incluye la nutrición enteral como parte fundamental del tratamiento. A veces resulta difícil alcanzar tempranamente las necesidades calóricas por vía enteral, debido a los serios trastornos que ocurren con el tránsito intestinal, como consecuencia del TCE y la hipertensión endocraneana; por ende, se pierden los beneficios de la nutrición temprana. Esto es especialmente válido para las nutriciones gástricas, debido a que la gastroparesia es mucho más prolongada que el íleo yeyunal (10,11).

Algunos estudios como el de Young y colaboradores, sugieren un mejor pronóstico para los pacientes alimentados con nutrición parenteral. El desarrollo de las sondas nasointestinales, la utilización temprana de gastrostomía endoscópica, el uso de nuevos y mejores proquinéticos y las fórmulas elementales que favorecen la absorción. Han permitido mejorar la utilización de la vía enteral, disminuyendo cada vez más la dependencia de la vía parenteral para administrar las calorías necesarias. En principio, se recomienda iniciar la nutrición tan pronto como el paciente, se haya reanimado y se encuentre hemodinámicamente estable (3,9,11,12)

Siempre que no exista una contraindicación formal, o se documente una intolerancia manifiesta a ésta, la





NE debe ser la técnica de nutrición artificial de elección. Este concepto, que es aplicable a cualquier paciente, también lo es a los enfermos gastroenterológicos. Así sea una mínima porción del tracto gastrointestinal la que esté funcionando esta debe utilizarse; la nutrición enteral es más fisiológica y traerá más beneficios para la recuperación del paciente. En el entretiempo y con el fin de alcanzar rápidamente el gasto energético en reposo, se debe iniciar soporte parenteral, que se disminuirá gradualmente en la medida en que se aumente la nutrición enteral.

En el caso de que el paciente presente diarrea incontrolable, con deshidratación y/o desequilibrio electrolítico, o una hemorragia digestiva aguda, se puede ver imposibilitado el uso de la nutrición enteral; entonces, la segunda medida es el uso de la nutrición parental, que de igual forma debe ser administrada en el menor tiempo posible, ya que lo que se busca es evitar la depleción del paciente. Al igual que la nutrición enteral, se debe determinar la vía de acceso, así como las cantidades necesarias del requerimiento calórico adecuado para el gasto energético del paciente. A medida que los síntomas de diarrea o hemorragia vayan disminuyendo, así mismo se puede mirar la posibilidad de iniciar nutrición enteral o nutrición mixta, con el fin de ir descartando, poco a poco, la nutrición enteral (3,10).

En general, la frecuencia de complicaciones potencialmente graves es mayor con NP que con NE. Hasta hace unos años, la diferencia fundamental entre ambos tipos de nutrición artificial radicaba en el riesgo de sepsis por catéter, inherente a la NP. Aunque últimamente dicho riesgo se ha minimizado, todavía existen diferencias de morbilidad a favor de la NE, sobre todo por lo que se refiere a trastornos metabólicos o alteraciones hepáticas relacionadas con la nutrición artificial, que son más frecuentes y graves con NP.

Fórmulas

Se debe tratar de ubicar una sonda nasointestinal e iniciar una fórmula oligomérica, donde el tamaño del polímero del macronutriente es menor. Su uso está indicado en aquellos casos de menor capacidad digestiva o absorptiva. El aporte proteínico se realiza en forma de dipéptido y tripéptidos y una porción muy pequeña de tetrapéptidos y pentapéptidos, quedando muy limitada la incorporación de aminoácidos,

además de la alta osmolaridad que confieren a la fórmula, por la buena absorción de dipéptidos y tripéptidos.

En estas fórmulas, los triglicéridos de cadena media están presentes siempre y en una proporción importante. Los hidratos de carbono aparecen, como en las poliméricas, en forma de maltodextrinas. Además, ésta debe estar enriquecida con arginina, ribonucleótidos y ácidos grasos Omega-3. Esta nutrición enteral debe iniciarse a bajos volúmenes de infusión y en la medida en que el paciente tolere, se puede ir aumentando hasta suplir por esta vía todos los suplementos calóricos (5).

Monitoreo nutricional

Una vez instalado el esquema de apoyo nutricional, interesa conocer en qué medida ocurre repleción de los comportamientos corporales, considerados como estratégicos, para asegurar el éxito de la acción médico-quirúrgica pendiente. El monitoreo nutricional debe servir de mecanismo de retroalimentación para la introducción de cambios en el esquema de apoyo nutricional si, se comprobara falla del sujeto en responder de la forma esperada (3,5,9,11).

Conclusiones

Uno de los problemas más frecuentes en el paciente crítico son las complicaciones gastrointestinales durante su ingreso a la UCI. Las complicaciones de mayor relevancia clínica son la hemorragia digestiva y las complicaciones relacionadas con la nutrición enteral. Actualmente la hemorragia digestiva es poco frecuente, gracias al uso de fármacos protectores de la mucosa gástrica y también gracias al uso cada vez más extendido de la nutrición enteral. Dentro de las complicaciones causadas posiblemente por la nutrición enteral está la diarrea, que se puede dar por una mala utilización de la fórmula o porque el paciente haga intolerancia al tipo de fórmula utilizada, aunque también cabe anotar que el uso de algunos medicamentos, como el sorbitol, pueden ser causantes de diarrea. La presencia de complicaciones gastrointestinales tiene un efecto negativo sobre la cantidad de dieta aportada a los pacientes. Este déficit nutricional puede afectar también negativamente a la evolución de los pacientes, originando un incremento en las complicaciones infecciosas, en la estancia hospitalaria y en la mortalidad.



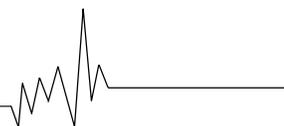
El empleo de protocolos para la identificación y el manejo adecuado de las complicaciones gastrointestinales en los pacientes críticos, puede ser un factor beneficioso en la evolución de los mismos.

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Referencias

1. Calleja P, Martínez Porras, J.L. «Hemorragia digestiva alta no varicosa». *Medicina* 2000; 8 (14): 725-33.
2. Montero Pérez, J.L. Manejo de la hemorragia digestiva alta en urgencias». *Emergencias* 2002; 14: 519-27.
3. Ortiz Leyva C, Montejo González JC, Jiménez Jiménez FJ y cols. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMICYUC. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado en los pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2005; 20 Supl. 2:1-3.
4. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ. Simbióticos: una nueva estrategia en el tratamiento de pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2005; 20:147-56.
5. Patiño Restrepo, J.F. *Metabolismo, nutrición y shock*. Panamericana (Ed.). Colombia, 2006. 557-65.
6. Mataix Verdú J. *Nutrición y Alimentación Humana*. Ergon (ed.). Madrid, 2002; (2):885.
7. Mearin F. Trastornos motores gastroduodenales. En: Rodés J, Guardia J, eds. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson S.A., 1997; 1273-78.
8. Serra J, Malagelada J-R. Trastornos motores del estómago. En: Vilardell F, Rodés J, Malagelada J-R, Pajares JM, Pérez A, Moreno E, Puig J, eds. *Enfermedades digestivas*, 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica S.A., 1998; 519-26.
9. Denke M, Wilson JD. Malnutrición de proteínas y energía. : *Principios de Medicina Interna de Harrison*. 14.ª edición McGraw-Hill Interamericana de Madrid, España 1998. Vol 1.513- 15.
10. Stenberg S, Bristian BR. Nutrition support in the patient with gastrointestinal disease. En: *Therapy of Digestive Disorder* (Editor: Wolf M). Philadelphia. WB Saunders Press. 1993:293-316.
11. Cabré E. Nutrición enteral en patología digestiva. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 245-56.
12. Cabré E, Gassull MA. Nutrición y Hepatopatía Crónica. *Nutrición Hospitalaria* 1999; 14 (Supl 2): 62S-70S.





Traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica ¿Un nuevo reto para el intensivista?

Ventilator-associated tracheobronchitis: a new challenge for the intensive care specialist?

Guillermo Ortiz⁽¹⁾; Manuel Garay Fernández⁽²⁾; Carmelo Dueñas Castell⁽³⁾

Resumen

Dentro de las complicaciones de tipo infeccioso que se presentan en los pacientes sometidos a la ventilación mecánica se encuentra, como su máximo exponente, la neumonía, tema que en la literatura mundial presenta un amplio desarrollo en términos de criterios diagnósticos, métodos de confirmación y tratamiento. Entendiendo la fisiopatología de las infecciones del tracto respiratorio como un continuo, a partir de la colonización de la vía aérea alta, es necesario incluir a la traqueobronquitis asociada a la ventilación, no sólo como parte del proceso que determina el desarrollo de neumonía, sino que constituye, posiblemente, una entidad con criterios diagnósticos propios, que requieren la intervención del clínico, con el fin de establecer desenlaces favorables, como producto de la detección temprana y un adecuado tratamiento.

Palabras clave: traqueobronquitis asociada a la ventilación, neumonía asociada a la ventilación, ventilación mecánica, cuidado intensivo.

Abstract

Among the infectious complications that occur in patients on mechanical ventilation, the most important one is pneumonia. This topic has been widely developed in the literature in terms of diagnostic criteria, confirmation methods and treatment. If the pathophysiology of respiratory tract infections is to be understood as a continuum that begins with colonization of the upper airway, it is necessary to regard ventilator-associated tracheobronchitis not only as part of the process that determines the development of pneumonia, since it probably is a condition with diagnostic criteria of its own. Ventilator-associated tracheobronchitis requires prompt intervention on the part of the clinician, in order to establish favorable outcomes as a result of early detection and adequate treatment.

Key words: ventilator-associated tracheobronchitis, ventilator-associated pneumonia, mechanical ventilation, intensive care.

(1) Médico Internista, Neumólogo, Intensivista. Jefe Unidad Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

ortiz_guillermo@hotmail.com

(2) Internista. Fellow Neumología. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

mandres80@hotmail.com

(3) Neumólogo, Intensivista. Jefe de cuidados intensivos Clínica Madre Bernarda. Docente Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

crdc2001@gmail.com

Correspondencia:

ortiz_guillermo@hotmail.com
mandres80@hotmail.com
crdc2001@gmail.com

Recibido: 28/05/2009.

Aceptado: 06/06/2009.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 189-193.

Introducción

La infección del tracto respiratorio inferior en pacientes con ventilación mecánica es uno de los problemas a los cuales se enfrenta el clínico en la práctica diaria. Además de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), recientemente, en la literatura mundial, se ha descrito como entidad nosológica, la traqueobronquitis nosocomial o asociada a la ven-

tilación mecánica (TAV), como una entidad que representa un continuo fisiopatológico entre la colonización de la vía aérea por gérmenes adquiridos en el hospital y el compromiso infeccioso del parénquima pulmonar, estableciendo incidencias que van de 3% a 10%, con incremento del tiempo de ventilación mecánica y aumento de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (1).

La mayoría de la información acerca de la traqueobronquitis asociada a la ventilación, se ha extrapolado de los trabajos de NAV (2,3) o es producto de estudios realizados, con un número reducido de pacientes, en centros de referencia aislados, lo cual plantea la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos de carácter multicéntrico, con el fin de confirmar lo observado hasta al momento. En este sentido, recientes publicaciones (4) que evalúan el tratamiento de TAV, demuestran un interés cada vez mayor en establecer criterios claros, así como estrategias para su diagnóstico y tratamiento.

La magnitud del problema

La incidencia de traqueobronquitis nosocomial varía de 2,7% a 10,6% (1-17). En un gran estudio multicéntrico, para describir la epidemiología de las infecciones adquiridas en UCI, 9493 pacientes ingresaron a 71 UCI (18). De ellos 11,4% adquirieron infecciones. La infección del tracto respiratorio inferior, diferente a neumonía, representó 15,5% de todas las infecciones. Así, fue la tercera causa de infección nosocomial luego de la neumonía (47%) y la infección urinaria (26%). Otra cohorte, en 1889 pacientes, reportó que (10,6%) presentaron TAV (19). En esta última publicación los pacientes quirúrgicos presentaron mucha mayor frecuencia de TAV que los pacientes médicos (15,3% vs 9,9%).

En la patogénesis de la TAV, la presencia del tubo orotraqueal ofrece a los gérmenes implicados, una vía de acceso fácil a la nasofaringe, aumentando el riesgo de infecciones del tracto respiratorio (5). La vía aérea inferior, es colonizada por la aspiración de secreciones de origen endotraqueal, la contaminación de dispositivos (nebulizadores), o la formación de biofilm en el tubo con posterior migración de partículas contaminadas; a partir de este punto, la presencia de infección dependerá de la interacción entre el huésped, con sus mecanismos de defensa de tipo, mecánico (función ciliar, barrera de moco), celular (polimorfonucleares, macrófagos, liberación de citocinas) y humoral (IgM, IgA, IgG, complemento), con el patógeno (6). Por otro lado, la virulencia de las bacterias implicadas, varía entre las diferentes especies; un ejemplo de ello, son las infecciones causadas por *Pseudomonas* (de alta relevancia en infecciones de origen nosocomial), con presencia de exotoxina III, las cuales se asocian, en algunos trabajos,

a aumento en el riesgo de mortalidad hasta siete veces mayor que las infecciones con otros tipo de *Pseudomonas* aisladas (7) (Figura 1).

Diagnóstico y definición

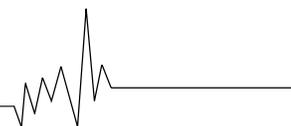
No existe consenso ni «estándar de oro» acerca de los criterios diagnósticos de TAV, lo cual hace difícil diferenciar esta entidad de NAV, de la misma forma no es posible comparar los desenlaces entre los diferentes trabajos clínicos, el tratamiento o intervenciones en el manejo y prevención (8). Los criterios diagnósticos que se han planteado en TAV incluyen cambios clínicos, dados por la presencia de fiebre sin otra causa identificada, leucocitosis, neutrofilia, aparición o cambio en las secreciones de origen orotraqueal, en ausencia de opacidades parenquimatosas en radiografía de tórax.

¿Qué diferencia a la TAV de la NAV?: los criterios son los mismos (9), excepto que la en la TAV no hay opacidades parenquimatosas y no cumple los criterios de aislamiento de patógenos en las muestras tomadas de vía aérea (Tabla 1).

En la revisión realizada por Craven y cols., en CHEST de 2009 (10), se propone como criterio microbiológico para inicio de terapia antibiótica el aislamiento de gérmenes patógenos con un punto de corte de 10^{5-6} cfu/mL en aspirados traqueales cuantitativos. Esta estrategia se basa en la hipótesis en la cual la TAV representa una entidad diferente en el continuo entre la colonización del tracto respiratorio y la presencia de NAV. Así, el tratamiento adecuado y oportuno de la TAV podría reducir la presencia y progresión a neumonía a partir de TAV, además, reducir el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y el tiempo de ventilación mecánica.

Importancia clínica

En el estudio prospectivo observacional propuesto por Nesier y cols. (1), en pacientes médicos y quirúrgicos en la unidad de cuidado intensivo, la traqueobronquitis asociada a la ventilación, mostró un aumento en el tiempo de estancia en la unidad de cuidado intensivo, días de ventilación mecánica, e incremento de la mortalidad de pacientes médicos. En pacientes con EPOC, en quienes se diagnosticó TAV, comparado con los que no tuvieron esta patología, se demostró aumento en los días de ventila-





ción y estancia en UCI (2). En 2005, el mismo autor evaluó el uso de antibióticos en el tratamiento de pacientes, en quienes se realizó el diagnóstico de TAV, encontrando disminución en días de ventilación mecánica, así como tiempo de estancia en la unidad de cuidado intensivo (Tabla 2) (3,17,19).

Evaluación del uso de tratamiento antibiótico

En 2008 se publicaron dos estudios que evaluaron el papel del tratamiento antibiótico en pacientes con diagnóstico de TAV; el primero, publicado por Nseir (11), aleatorizado, controlado, estableció diagnóstico de TAV con aislamiento microbiológico con crecimiento bacteriano $> 10^6$ cfu/mL en aspirado traqueal. Asignaron los pacientes para recibir tratamiento dirigido vs. no tratamiento e identificó a *Pseudomonas aeruginosa* como el principal germen aislado, en 32% de los episodios de TAV. Además, observó disminución significativa en los episodios de NAV ($p < 0,02$), mayor número de «días libres de ventilación mecánica»

($p < 0,001$) y menor mortalidad en la UCI ($p < 0,05$) en los pacientes tratados. Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio en términos de número de pacientes y centros participantes, así como la ausencia de análisis de las imágenes diagnósticas, la falta enmascaramiento en el diseño y la no utilización de la TAC en la aproximación del compromiso parenquimatoso, no es posible extrapolar esta conducta para todos los pacientes con sospecha clínica de TAV.

En una elegante y reciente revisión, se reportaron 302 episodios de TAV derivados de tres publicaciones (17). De esos 302 episodios 75% fueron producidos por Gram negativos (la *Pseudomonas* ocasionó 27% de todos los casos mientras que *Acinetobacter baumannii* fue responsable de 18% (17).

Palmer y cols. (4), publicaron un estudio aleatorizado, enmascarado, placebo controlado, en pacientes médicos y quirúrgicos, quienes recibieron tratamiento antibiótico en aerosol vs. solución salina. Se estableció el diagnóstico de TAV con criterios

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de TAV y criterios aceptados por ats/idsa para NAV (7).

| Criterio | NAV | TAV |
|----------------------------|---|--|
| Signos clínicos / síntomas | Temperatura ($> 38^{\circ}C$), leucocitosis (> 12000) o leucopenia (< 4000) asociado a secreción purulenta a través del tubo orotraqueal o cambios en las secreciones. | |
| Radiología | Presencia de nuevas o progresión opacidades parenquimatosas o cavitación | No opacidades nuevas |
| Criterio microbiológico | Presencia en GRAM de ASPIRADO TRAQUEAL de polimorfonucleares, crecimiento bacteriano en cultivo semicuantitativo o aislamiento de $> 10^{5-6}$ UFC/ml en cultivo cuantitativo Lavado broncoalveolar con cultivo cuantitativo $> 10^4$ UFC/ml o $> 10^3$ en muestra con cepillo protegido | Muestras obtenidas mediante broncoscopia que no cumplan criterios para NAV |

Tabla 2. Impacto de la TAV en desenlaces clínicos en pacientes críticos médicos y quirúrgicos (3,17,19)

| | Pacientes médicos (n=1655) | | | Pacientes quirúrgicos (234) | | |
|----------------------|----------------------------|-----------|--------|-----------------------------|------------|--------|
| | SI | NO | p | SI | NO | p |
| Tiempo en Ventilador | 26+-17(22) | 8+-7(6) | <0,001 | 32+-31(23) | 13+-12(10) | <0,001 |
| Estancia en UCI | 33+-20(28) | 12+-19(9) | <0,001 | 39+-31(31) | 18+-15(14) | <0,001 |
| Mortalidad | 64(38) | 479(32) | 0,051 | 20(55) | 112(56) | >0,999 |



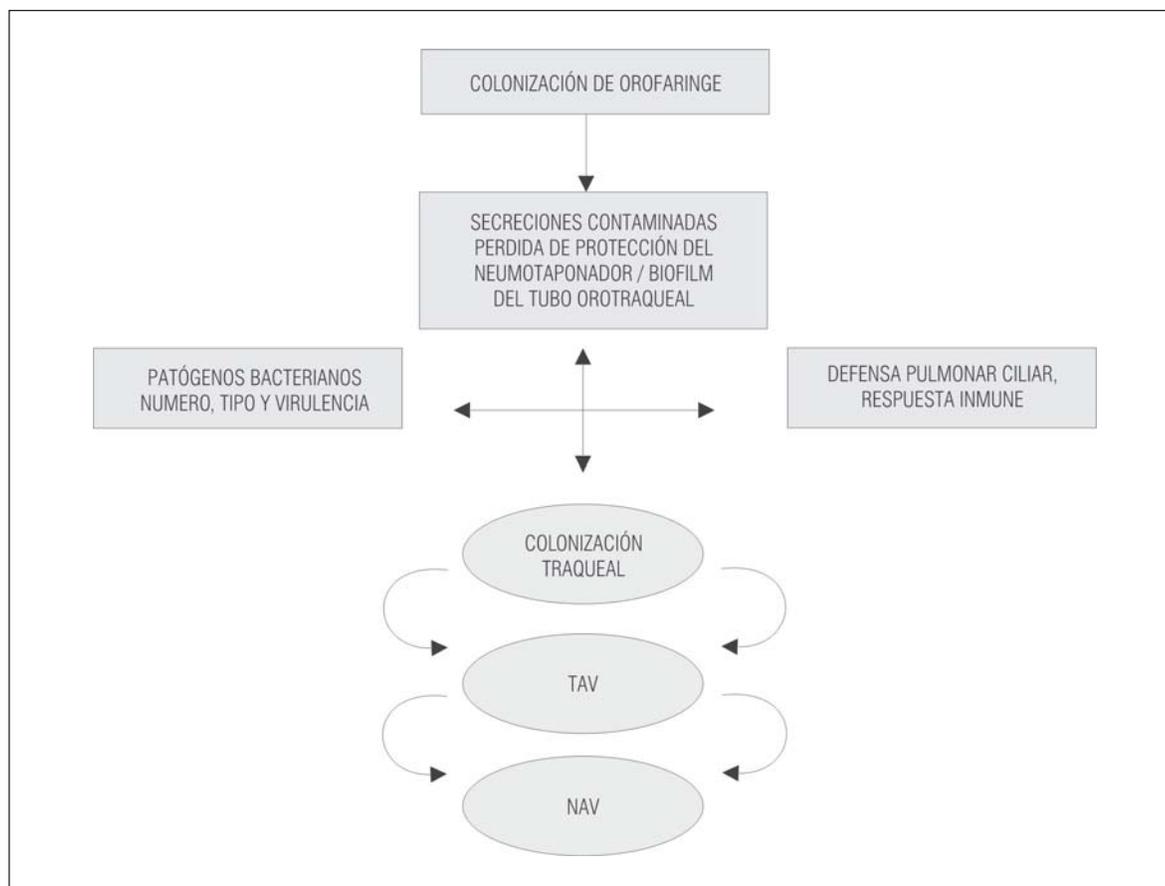


Figura 1. Secuencia fisiopatológica de la traqueobronquitis y la neumonía asociadas a ventilación mecánica. TOMADO Y ADAPTADO⁶. Craven y cols.

clínicos, sin tener en cuenta crecimiento microbiológico, con la presencia de secreciones traqueales mayores a 2 ml durante un periodo de 4 horas y comprobación de bacterias en el Gram. Se utilizaron, gentamicina y vancomicina en aerosol, ante la presencia de bacterias Gram negativas o Gram positivas respectivamente, con uso de antibióticos parenterales a discreción del médico tratante. El grupo de pacientes con antibiótico en aerosol mostró menor presencia de signos clínicos y síntomas de NAV, beneficio en destete de la ventilación y reducción en la presencia de microorganismos multiresistentes, así como, menor utilización de antibióticos sistémicos, en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$). Las limitaciones de este ensayo clínico incluyen, la ausencia de criterios microbiológicos cuantitativos en el diagnóstico de TAV, elevado número de pacientes con NAV previa, la ausencia de datos acerca de signos

radiológicos de NAV, reducido número de pacientes incluidos, así como potencial confusión con el uso de antibióticos sistémicos, y el riesgo que implica el uso de antibióticos en aerosol por 14 días.

Los diferentes ensayos clínicos, han demostrado la importancia creciente de la entidad. La reducción de la colonización bacteriana y el proceso inflamatorio del tracto respiratorio, podrían ser estrategias efectivas en la reducción en la aparición de NAV. Otras medidas que buscan reducción en la incidencia de NAV, como la prevención en la colonización de la orofaringe con antisepticos orales y antibióticos, o la utilización de tubos diseñados especialmente para la reducción mecánica de patogenicidad (12,13), son utilizadas en 5% a 10% de los pacientes en ventilación mecánica (14), lo cual demuestra baja adherencia a medidas que han demostrado algún grado de efectividad.





Las estrategias para reducir la TAV, y por consiguiente su evolución a NAV, deben incluir detección temprana, como es propuesto en los diferentes ensayos clínicos expuestos, identificando factores etiológicos claros, con el fin de implementar tratamientos con blancos específicos. El desarrollo de estudios clínicos, que permitan establecer los criterios diagnósticos y diferenciar NAV de TAV, o si es necesario que estas dos entidades sean diferentes, deben ser implementados en el futuro, con el fin de establecer recomendaciones sólidas basadas en la evidencia para el manejo de la TAV.

Por el momento, diferentes medidas, que incluyen el lavado de manos de forma rutinaria, aspirado continuo de secreciones subglóticas y la posición semisentado de los pacientes, que hacen parte del «paquete de iniciativas» que han demostrado reducción en la NAV, deben seguir siendo implementadas, dado que demuestran ser la mejor estrategia para la reducción de morbilidad, mortalidad y costos en la atención, de pacientes en la unidad de cuidado intensivo (15).

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Referencias

1. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Critical Care* 2005; 9:R238–R245.

2. Klompas M (2007) Does this patient have ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 297:1583-93.
3. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuhe F, et al. (2008) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 12:R56.
4. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:2008-13.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
6. Auja SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008; 14: 275-81.
7. El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP et al. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 513-9.
8. Dallas J, Kollef M. VAT vs VAP: are we heading toward clarity or confusion?. *Chest* 2009; 135: 252-5.
9. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA): guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
10. Craven D, Chroniou A, Zias N, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009; 135: 521-8.
11. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized controlled multicenter study. *Crit Care* 2008; 12:R62.
12. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 805-13.
13. Rello J, Kollef MH, Diaz E, et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multi-center feasibility study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2766-72.
14. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36
15. Kollef MH. SMART approaches for reducing nosocomial infections in the ICU. *Chest* 2008; 134: 447-56.
16. Palmer LB: Ventilator-associated infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(3):230-5.
17. Nseir S, Ader F, Marquette CH: Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(2): 148-53.
18. Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 2008; 36: 1105-13.
19. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1483-9.





Líneas de Kerley: pasado y presente

Kerley's lines: past and present

Aura Lucía Rivera⁽¹⁾; Liliana Arias⁽²⁾; Johanna Ortiz⁽³⁾; Jorge Alberto Carrillo⁽⁴⁾

Resumen

Las líneas de Kerley fueron descritas por primera vez en 1933, este hallazgo fue difundido como un signo de dilatación de los vasos linfáticos y así fue caracterizado y clasificado. Posteriormente, en estudios realizados en especímenes provenientes de pacientes con edema pulmonar, se demostró que el sustrato patológico de este hallazgo correspondía a engrosamiento de los septos interlobulillares. En la actualidad, la sociedad Fleischner ha propuesto abolir el uso del epónimo y utilizar sólo el término «engrosamiento de los septos interlobulillares». En este artículo se realiza una revisión histórica de las líneas de Kerley, los cambios que ha sufrido el término en el tiempo y las correlaciones histopatológicas realizadas que, en la actualidad, proponen el cambio de una palabra que los radiólogos y neumólogos han utilizado en los últimos setenta años.

Palabras clave: líneas de Kerley, engrosamiento de los septos interlobulillares.

(1) Médica radióloga. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

(2) Residente Radiología Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Medellín, Colombia.

(3) Residente Radiología Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

(4) Médico radiólogo. Departamento de Radiología, Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
jorcarb@hotmial.com

Recibido: 07/06/2009.
Aceptado: 12/06/2009.

Fue hasta el año de 1954 cuando Fleischner y Reiner (3) realizaron una revisión histológica del pulmón

Abstract

Kerley's lines were first described in 1933. This finding was recognized as a sign of dilatation of lymphatic vessels, and classified into three types. Studies performed afterwards on specimens from patients with pulmonary edema demonstrated that the underlying cause of this finding was interlobular septal thickening. The Fleischner Society has recently proposed to substitute the term «interlobular septal thickening» for «Kerley's lines». This article reviews the history of Kerley's lines, the changes that the term has suffered over time, and the histopathological correlations that suggest changing a term that has been used by radiologists and pulmonologists for over seventy years.

Key words: Kerley's lines, interlobular septal thickening.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(2): 194-198.

Historia

La primera descripción de las líneas de Kerley fue realizada en un artículo publicado en 1933 en el BMJ, sobre radiología cardíaca (1). En este manuscrito, el doctor Peter Kerley describe los cambios radiológicos pulmonares, en las valvulopatías y menciona las sombras de los linfáticos perivasculares como líneas finas más marcadas en las bases y cerca al hilio. Posteriormente, en el año de 1951 las categorizó como líneas A, B y C (2).

demostrando las líneas B de Kerley y concluyeron que los septos interlobulillares engrosados eran los responsables de la aparición de las líneas visibles en las radiografías; posteriormente, estudios realizados por Gough, Levin, Grainger y Trapnell confirmaron este hecho en una variedad de condiciones diferentes. Sin embargo, no hubo unanimidad en cuanto al mecanismo de producción de las líneas A y C, hasta la publicación del estudio de Heitzman (4) en 1967. En este estudio se utilizaron especímenes de pacientes con edema pulmonar, insuflados con una técnica que requería el uso de formalina. Realizaron proyecciones radiográficas anteroposteriores, laterales y





oblicuas, demostrando líneas de Kerley. Luego realizaron disecciones en los mismos planos radiográficos y los evaluaron en el microscopio, observando que estas líneas correspondían a septos interlobulillares engrosados y que este patrón se ajustaba a los tres tipos de líneas previamente descritos.

Según Felson (5) las líneas de Kerley pueden ser de dos tipos, transitorias o permanentes. Las transitorias se observan en pacientes con falla ventricular izquierda, representan engrosamiento del intersticio por edema pulmonar y desaparecen una vez el edema en fase intersticial disminuye. Las permanentes son descritas en pacientes con valvulopatía mitral, estas líneas se acompañan de una presión venosa pulmonar elevada y desaparecen cuando se ha corregido el defecto valvular; otros ejemplos de patologías, en las cuales se puede encontrar este tipo de líneas, son: diseminación linfagítica (Figura 1), neumoconiosis, fibrosis intersticial, sarcoidosis y linfoma. Aún hoy, en muchos textos están descritos los patrones de líneas Kerley A y C, como un hallazgo que indica dilatación de los vasos linfáticos, pero este concepto ha cambiado.

Evolución de la terminología

En 1984 la sociedad Fleischner publicó el primer glosario de términos para radiología torácica (6) definiendo las líneas de Kerley como sinónimo de lí-

neas septales, las cuáles según su localización, extensión y orientación podían ser clasificadas en: A, opacidades lineales rectas de 2 a 6 cm de longitud, 1-3 mm de ancho localizadas en las zonas superiores del pulmón que se dirigen hacia el hilio y hacia abajo pero no se extienden a la superficie pleural; B (Figura 2), opacidades lineales rectas de 1,5-2 cm de longitud, 1-2 mm de ancho, usualmente situadas en las bases pulmonares, orientadas en ángulo recto a la superficie pleural con la cual se encuentra en contacto periféricamente y C, grupo de opacidades lineales ramificadas, las cuales producen la apariencia de una red fina situada en las bases pulmonares y que representan líneas B vistas de frente. En términos generales, se consideró que el término línea septal debía ser preferentemente utilizado, excepto en los casos en los que fuera esencial diferenciar líneas A, B y C. El término «línea linfática» se consideró anatómicamente inadecuado y, por lo tanto, no debía ser usado.

Para el año de 1991 los doctores Webb, Müller y Naidich realizan un glosario, introduciendo términos de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), el cual sirvió como base para que en 1996 (7) la Sociedad Fleischner publicara un nuevo glosario de términos para tomografía computarizada (TC) de pulmón. En éste, el término «Línea de Kerley» desaparece y se ratifica el término «línea septal» para definir las delgadas opacidades lineales, que corres-

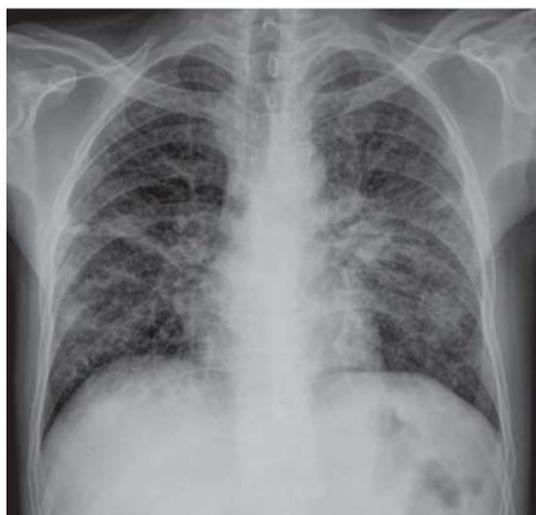


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior: engrosamiento del intersticio interlobulillar y peribroncovascular de tipo nodular en diseminación linfagítica.

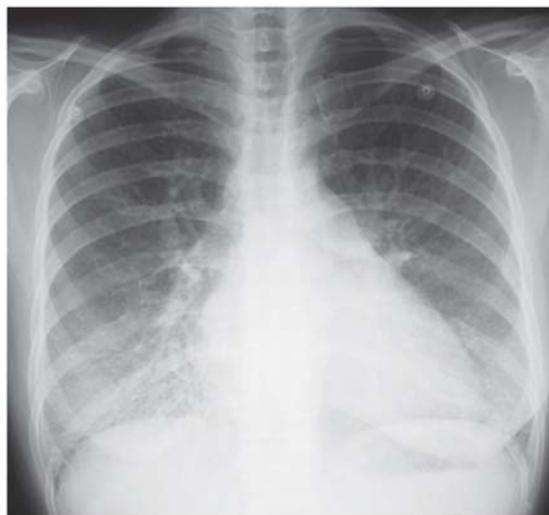


Figura 2A. Radiografía tórax posteroanterior: Líneas B de Kerley, en el tercio inferior del hemitórax derecho: engrosamiento del intersticio peribroncovascular.



ponden a septos interlobulillares describiendo la anomalía como «engrosamiento septal» la cual puede ser causada por edema, infiltración celular o fibrosis y debido a ello su apariencia puede ser lisa, irregular o nodular (Figura 3). En estas últimas condiciones el término «septo arrosariado» puede ser adecuadamente utilizado.

Actualmente, la terminología vigente para las imágenes del tórax están basadas en el glosario publicado en 2008 de la Sociedad Fleischner (8); este modifica las anteriores definiciones y hace referencia a «línea septal» como sinónimo del término «septo interlobulillar», considerando este último como el apropiado para la descripción semiológica, teniendo en cuenta su correlación morfológica. Este glosario reemplaza y unifica los dos previos.

Con base en esta definición semiológica, las alteraciones o anomalías de los septos interlobulillares deben ser referidas como «engrosamiento septal interlobulillar», pudiendo hacer la caracterización de éste como liso, irregular o nodular, como una forma de refinar el diagnóstico diferencial y permite, simultáneamente, hacer referencia al engrosamiento septal interlobulillar de tipo irregular o nodular como «septo arrosariado».

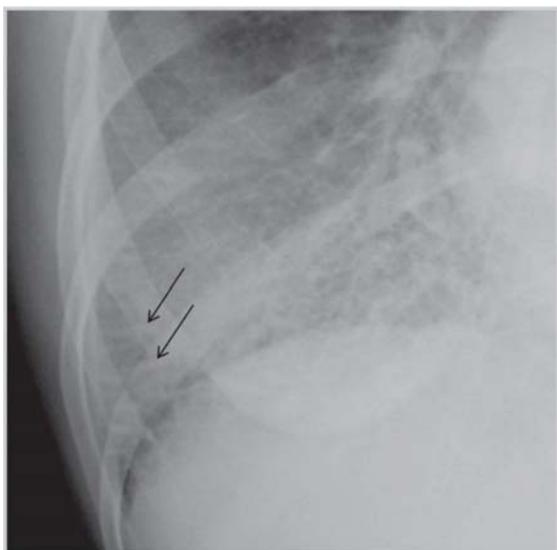


Figura 2B. Magnificación de la radiografía anterior: Líneas B de Kerley: Flechas.

Diagnostico diferencial del engrosamiento de septos interlobulillares en el paciente de cuidado crítico: causas y fisiopatología

El engrosamiento de septos interlobulillares puede ser secundario a múltiples enfermedades y etiologías. Sin embargo, al considerar un paciente en estado crítico los diagnósticos diferenciales más importantes son el edema pulmonar y el SDRA.

El edema pulmonar es definido como una acumulación anormal de líquido en el compartimiento extravascular del pulmón. El control adecuado del líquido intra y extravascular en el pulmón es mante-



Figura 3A. TCAR plano axial: engrosamiento de los septos interlobulillares.

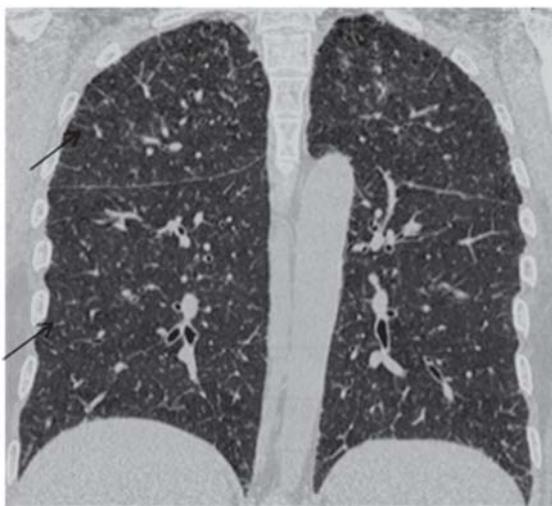
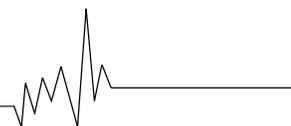


Figura 3B. TCAR Reconstrucción coronal: engrosamiento de los septos interlobulillares (Flechas).





nido, principalmente, por la permeabilidad de la membrana capilar y la presión oncótica, relación que sigue los principios descritos por la ecuación de Starling. Puede ser dividido en cuatro categorías principales con base en su fisiopatología: a) Edema por aumento de la presión hidrostática; b) Edema de permeabilidad con daño alveolar difuso; c) Edema de permeabilidad sin daño alveolar difuso, y d) Edema mixto secundario en forma simultánea a aumento de presión hidrostática y cambios de permeabilidad. Este esquema de clasificación resulta útil desde el punto de vista clínico, especialmente en las unidades de cuidado intensivo (UCI), crítico (UCC) y salas de emergencia (9).

En el edema por incremento de presión hidrostática se reconocen dos fases fisiopatológicas y radiológicas: intersticial y alveolar, las cuales se presentan en forma similar tanto para la falla cardíaca izquierda como para la sobrecarga de líquidos, las dos causas más frecuentes de edema pulmonar observadas en la UCI, UCC y salas de emergencia.

El edema intersticial ocurre con incrementos de presión media arterial transmural de 15-25 mmHg y se manifiesta radiológicamente, en forma temprana, por pérdida de la definición de los vasos segmentarios y subsegmentarios, engrosamiento del espacio peribroncovascular y engrosamiento de septos interlobulillares (de aspecto liso y regular) y líquido pleural (10,11). Si la cantidad de líquido extravascular continúa aumentando, el edema migra centralmente, borrando las marcas vasculares y con incrementos de la presión transmural mayores de 25mmHg, el compartimiento intersticial llega al máximo de su capacidad y se inicia la segunda fase (ocupación alveolar).

El otro diagnóstico diferencial a considerar es el SDRA, término usado para varias lesiones pulmonares difusas, agudas o subagudas, que causan hipoxemia severa. Estas lesiones están asociadas con una variedad de factores precipitantes y ocurren sin un incremento de la presión pulmonar capilar. El SDRA representa la forma más severa de edema de permeabilidad asociado con daño alveolar difuso, puede ser resultado directo de un factor local (intrapulmonar) o secundario a condiciones sistémicas (extrapulmonar). Con base en diferencias etiológicas, se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos mayores en el desarrollo del SDRA:

a) SDRA debido a enfermedad pulmonar subyacente, el cual se asocia con consolidación pulmonar y b) SDRA extrapulmonar, el cual se manifiesta con edema intersticial y colapso alveolar (12). Se han descrito tres fases que se sobreponen: en la primera fase (exudativa) existe edema intersticial con un alto grado de contenido proteínico, que llena rápidamente el espacio alveolar y se asocia con hemorragia y formación de membranas hialinas. La rápida extensión del edema hacia el espacio alveolar probablemente es la razón por la cual el engrosamiento de septos interlobulillares, típicamente visualizado en el edema intersticial, no es prominente en el SDRA. La segunda y tercera fases (proliferativa y fibrótica) se manifiestan por organización, con regeneración del epitelio alveolar y grados variables de cicatrización, con formación de quistes subpleurales e intrapulmonares, respectivamente (9).

Goodman et al. (13), realizaron un estudio con el objetivo de valorar las diferencias entre el SDRA por enfermedad pulmonar (SDRAp) y el secundario a enfermedad extrapulmonar (SDRAexp) y concluyeron que el primero tiende a ser asimétrico, con una mezcla de consolidación y opacidad en vidrio esmerilado, mientras que el extrapulmonar se manifiesta por opacidad en vidrio esmerilado predominantemente simétrica. En este estudio, los hallazgos como efusión pleural y broncograma aéreo fueron comunes para los dos grupos; sin embargo, el engrosamiento de septos interlobulillares y los quistes fueron poco frecuentes, planteando dentro de la discusión que no es posible establecer por imagen la diferenciación entre los dos grupos, la cual continúa siendo una determinación clínica.

Otras causas de engrosamiento de septos interlobulillares han sido descritas y deben ser consideradas. A pesar de que el engrosamiento septal liso ha sido asociado con edema pulmonar, frecuentemente puede ser visto en pacientes con carcinomatosis linfangítica pulmonar, aunque el engrosamiento nodular o arrosariado es más característico de ésta. Ren et al. (14), encontraron engrosamiento septal nodular en especímenes patológicos de pacientes con edema, fibrosis o pulmones normales.

Es claro que la presencia de engrosamiento septal nodular es un hallazgo no específico, que refleja alteraciones de distribución perilinfática, es comúnmente



visto en pacientes con sarcoidosis y con menos frecuencia en pacientes con neumonía del minero de carbón o silicosis, neumonía intersticial linfocítica (NIL) y amiloidosis.

Heyneman et al. (15), reportaron engrosamiento de septos interlobulillares como un hallazgo en pacientes con enfermedad linfoproliferativa, resultados similares fueron encontrados por Okada et al. (16) en 37% de los pacientes, constituyendo el tercer lugar en orden de frecuencia.

En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha descrito engrosamiento del intersticio interlobulillar, particularmente en las bases del pulmón, en afectación temprana por sarcoma de Kaposi (17).

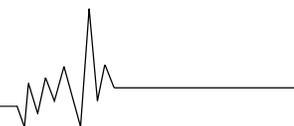
Debido al amplio espectro de diagnósticos diferenciales, cada caso debe ser evaluado dentro del contexto clínico y la secuencia radiológica para disminuir el abanico de posibilidades, permitiendo una mejor aproximación terapéutica y pronóstica.

Conflicto de intereses

No se declaró conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kerley P. Radiology in heart disease. *BMJ* 1933; 2: 594-7.
2. Shanks SC, Kerley P, editors. A textbook of X-ray diagnosis. Third Edition. Volume II. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1962.
3. Fleischner FG, Reiner L. Linear X-ray shadows in acquired pulmonary hemosiderosis and congestion. *N Engl J Med* 1954; 250: 900-5.
4. Heitzman R, Ziter F, Markarian B, McClennan B, Sherry H. Kerley's interlobular septal lines: Roentgen pathologic correlation. *Am J Roentg* 1967; 100 (3): 578-82.
5. Felson B. Los hilios y los vasos pulmonares. En: *Radiología Torácica*. Segunda edición. Editorial Científico Médica. Barcelona 1978: 241-50.
6. Glossary of terms for Thoracic Radiology: Recommendations of the Nomenclature committee of the Fleischner Society. *AJR* 1984; 143: 509-17.
7. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-31.
8. Fleischner Society: Glossary of terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722.
9. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, et al. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics* 1999; 19:1507-31.
10. Staub NC. New concepts about the pathophysiology of pulmonary edema. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 8-14.
11. Pistolesi M, Schurch S, Weibel ER. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lung: barrier lesions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 997-1004.
12. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
13. Goodman L, Furnagall R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, et al. Adult Respiratory Distress Syndrome Due To Pulmonary and extrapulmonary causes: CT, Clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545-52.
14. Ren H, Hruban RH, Kuhlman JE, et al. Computed tomography of inflation-fixed lungs: the beaded septum sign of pulmonary metastases. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 411-6.
15. Heyneman L, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Müller N. Pulmonary Leukemic Infiltrates: High-Resolution CT Findings in 10 patients. *Am Jour Roentg* 2000; 174:517-521.
16. Okada F, Ando Y, Kondo Y, Matsumoto S, Maeda T, Mori H. Thoracic CT findings of adult T-Cell Leukemia or lymphoma. *Am Jour Roentg* 2004; 182: 761-7.
17. Restrepo C, Martínez S, Lemos J, Carrillo J, Lemos D, Ojeda P, et al. Imaging Manifestations of Kaposi Sarcoma. *RadioGraphics* 2006; 26: 1169-85.





CONTENTS

Volumen 9 Número 2 / Junio de 2009

EDITORIAL

- The Latin American Network for the Study of Cardiopulmonary Arrest in Childhood: an opportunity for the development of pediatric and neonatal cardiopulmonary resuscitation in Latin America
 Jesús López-Herce Cid 103

ORIGINAL ARTICLE

- Diagnosis of the use of databases in intensive care units in Colombia
 Julio Durán Pérez; Pedro Vergara; Rosa Viloria; Víctor Padilla Pérez; Joc Mendoza Doria; Liz Ruiz Reales; Juan Ríos Vertel 107
- Characterization of interleukins (IL-1, IL-6, IL-8, IL10), TNF and CRP in patients with different stages of sepsis in the intensive care unit of a fourth-level healthcare institution of Barranquilla, Colombia, 2008
 Ruben Darío Camargo; Marly Ríos; Adriana Marín; Rousvelt Vargas; Alejandra Rúa; Kevin Peñaranda; Álvaro Viñas 117
- Comparison of different measurements in the physiological approach to the acid-base state of critically ill patients: the role of metabolic hydrogen ion (H+ met)
 Luis Eduardo Cruz; Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo López; Carlos Enrique Melo; John Jaime Sprockel 131
- Measuring the success or failure of extubation and its relation with conventional clinical indicators in patients of the intensive care unit (ICU) of Santa Clara Hospital in Bogotá, Colombia
 Marcela Martín; Guillermo Ortiz; Antonio Lara, Mario Pereira; Esneda Rocha; Andrea Gómez 145

TOPIC REVIEW

- Oral hygiene: a useful strategy for the prevention of ventilator-associated pneumonia
 Carlos Carvajal; Emili Díaz 151
- Randomized clinical trials in intensive care medicine: from classical physics to the reality of evidence
 Juan José Diaztagle; Ernesto Giraldo; Luis Eduardo Cruz 159

CASE REPORT

- Atrial fibrillation in carbamate poisoning
 Fabián Andrés Rosas R.; Pilar Julieta Acosta G. 173

NEUROLOGICAL CRITICAL CARE

- Gastroenterological problems in the neurocritical patient
 Rafael Pérez Yepes; Héctor Hernández Mosquera 179

CLINICAL COMMENTS

- Ventilator-associated tracheobronchitis: a new challenge for the intensive care specialist?
 Guillermo Ortiz; Manuel Garay Fernández; Carmelo Dueñas Castell 189

RADIOLOGY

- Kerley's lines: past and present
 Aura Lucía Rivera; Liliana Arias; Johanna Ortiz; Jorge Alberto Carrillo 194