

# Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

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

## EDITORIAL

**Neumonía adquirida en la comunidad: severidad, necesidad de UCI y mortalidad**  
Carmelo Dueñas Castell

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Presencia de trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en la unidad de cuidado intensivo como predictor de mortalidad en sepsis severa y choque séptico**

Marcela Granados; Juan Carlos Alvir; Gustavo Ospina-Tascón; Marisol Badiel; Carlos Ordoñez; Alberto García; Mónica Vargas; Mónica Gómez; Jorge Mejía; Jorge Martínez; Carlos Salas; Fernando Rosso

**Factores predictores de severidad en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el requerimiento de cuidado intensivo**

**Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) 2007-2008**

Antonio Lara; Guillermo Ortiz Ruiz; Lucy Sotomayor; Camilo Manrique; Carmelo Dueñas Castell

**Biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de etiología no clara: experiencia del Hospital Santa Clara E.S.E.**

Germán Viatela; Guillermo Ortiz Ruiz; Paulina Ojeda; Antonio Lara

## REPORTE DE CASO

**Mucormicosis rinocerebral: una mirada a la literatura, a propósito de un caso**

Carolina Ruiz Echeverri; Massimo Pareja Triboni

**Trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de trombo blanco en paciente con alteración en la regulación de la fibrinólisis (fibrinólisis terciaria) secundaria a sepsis severa de origen pulmonar**

Javier Mauricio Giraldo Sánchez

**Plasmaféresis en el manejo de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática aguda refractaria**

Fernando Raffan Sanabria; Catalina Buitrago Perdomo

**Falla respiratoria por tuberculosis. Caso clínico**

Manuel Garay Fernández

## TOXICOLOGÍA

**Isquemia miocárdica secundaria a intoxicación con monóxido de carbono: reporte de caso**

Claudia P. Martínez R.; Pilar J. Acosta G.

## CUIDADO CRÍTICO PEDIÁTRICO

**Protocolo de ventilación de alta frecuencia para niños después del periodo neonatal**

Mauricio Fernández L.; Jaime Fernández S.

**Coagulación intravascular diseminada en pediatría: estado del arte**

Katherine Celemin; Jaime Fernández S.; Hernando Mulett H.; Javier Godoy C.

## ESTADO DEL ARTE

**Sueño y delirium en el paciente crítico**

Carmelo Dueñas Castell; Guillermo Ortiz Ruiz; Adlay Martínez

## RADIOLOGÍA

**Pedículo vascular: recuento histórico y panorama actual**

Oscar Javier Torres Nieto





## CONTENIDO

Volumen 9 Número 1 / Marzo de 2009

### EDITORIAL

Neumonía adquirida en la comunidad: severidad, necesidad de UCI y mortalidad Carmelo Dueñas Castell .....	1
--	---

### ARTÍCULO ORIGINAL

Presencia de trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en la unidad de cuidado intensivo como predictor de mortalidad en sepsis severa y choque séptico Marcela Granados; Juan Carlos Alvir; Gustavo Ospina-Tascón; Marisol Badiel; Carlos Ordoñez; Alberto García; Mónica Vargas; Mónica Gómez; Jorge Mejía; Jorge Martínez; Carlos Salas; Fernando Rosso .....	3
Factores predictores de severidad en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el requerimiento de cuidado intensivo Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) 2007-2008 Antonio Lara; Guillermo Ortiz Ruiz; Lucy Sotomayor; Camilo Manrique; Carmelo Dueñas Castell .....	8
Biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de etiología no clara: experiencia del Hospital Santa Clara E.S.E. Germán Viatela; Guillermo Ortiz Ruiz; Paulina Ojeda; Antonio Lara .....	14

### REPORTE DE CASO

Mucormicosis rinocerebral: una mirada a la literatura, a propósito de un caso Carolina Ruiz Echeverri; Massimo Pareja Triboni .....	30
Trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de trombo blanco en paciente con alteración en la regulación de la fibrinólisis (fibrinólisis terciaria) secundaria a sepsis severa de origen pulmonar Javier Mauricio Giraldo Sánchez .....	36
Plasmaféresis en el manejo de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática aguda refractaria Fernando Raffan Sanabria; Catalina Buitrago Perdomo .....	45
Falla respiratoria por tuberculosis. Caso clínico Manuel Garay Fernández .....	51

### TOXICOLOGÍA

Isquemia miocárdica secundaria a intoxicación con monóxido de carbono: reporte de caso Claudia P. Martínez R.; Pilar J. Acosta G. ....	58
---	----

### CUIDADO CRÍTICO PEDIÁTRICO

Protocolo de ventilación de alta frecuencia para niños después del periodo neonatal Mauricio Fernández L.; Jaime Fernández S. ....	62
Coagulación intravascular diseminada en pediatría: estado del arte Katherine Celemín; Jaime Fernández S.; Hernando Mulett H.; Javier Godoy C. ....	65

# CONTENIDO

Volumen 9 Número 1 / Marzo de 2009

## ESTADO DEL ARTE

- Sueño y delirium en el paciente crítico  
Carmelo Dueñas Castell; Guillermo Ortiz Ruiz; Adlay Martinez ..... 86

## RADIOLOGÍA

- Pedículo vascular: recuento histórico y panorama actual  
Oscar Javier Torres Nieto ..... 99



## CONTENTS

Volumen 9 Número 1 / Marzo de 2009

### EDITORIAL

- Community-acquired pneumonia: severity, need for intensive care, and mortality  
Carmelo Dueñas Castell ..... 1

### ORIGINAL ARTICLE

- Thrombocytopenia (TBP) at admission and during intensive care unit (ICU) stay predicts mortality in severe sepsis and septic shock  
Marcela Granados; Juan Carlos Alvir; Gustavo Ospina-Tascón; Marisol Badiel; Carlos Ordoñez; Alberto García; Mónica Vargas; Mónica Gómez; Jorge Mejía; Jorge Martínez; Carlos Salas; Fernando Rosso ..... 3
- Factors predictive of severity in inpatients with community-acquired pneumonia and their role in determining critical care requirements  
Hospital Santa Clara (Bogota, Colombia) 2007-2008  
Antonio Lara; Guillermo Ortiz; Lucy Sotomayor; Camilo Manrique ..... 8
- Open lung biopsy in patients with unclear acute respiratory syndrome: Santa Clara Hospital's experience  
Germán Viatela; Guillermo Ortiz; Paulina Ojeda; Antonio Lara ..... 14

### CASE REPORT

- Rhinocerebral mucormycosis: a gaze on the literature, in connection with a case  
Carolina Ruiz Echeverri; Massimo Pareja Triboni ..... 30
- Heparin-induced thrombocytopenia (HITT) and white thrombi syndrome in patient with impaired fibrinolysis regulation (third fibrinolysis) due pulmonary severe sepsis  
Javier Mauricio Giraldo Sánchez ..... 36
- Plasmapheresis in the treatment of a patient with refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)  
Fernando Raffan Sanabria; Catalina Buitrago Perdomo ..... 45
- Respiratory failure caused by tuberculosis. A clinical case  
Manuel Garay Fernández ..... 51

### TOXICOLOGY

- Myocardial ischemia secondary to carbon monoxide poisoning: a case report  
Claudia P. Martínez R.; Pilar J. Acosta G. .... 58

### PEDIATRIC CRITICAL CARE

- High-frequency ventilation protocol for children after the neonatal period  
Mauricio Fernández L.; Jaime Fernández S. .... 62
- Disseminated intravascular coagulation in pediatrics: state of the art  
Katherine Celemin; Jaime Fernández S.; Hernando Mulett H.; Javier Godoy C. .... 65

# CONTENTS

---

Volumen 9 Número 1 / Marzo de 2009

## STATE OF THE ART

### Sleep and delirium in the critically ill patient

Carmelo Dueñas Castell; Guillermo Ortiz Ruíz; Adlay Martínez ..... 86

## RADIOLOGY

### Vascular pediculum: historical review and current panorama

Oscar Javier Torres Nieto ..... 99



## Neumonía adquirida en la comunidad: severidad, necesidad de UCI y mortalidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se presenta hasta en 15 casos por 1.000 habitantes/año. 5%-15% de los cuales requiere hospitalización. En sólo Estados Unidos se presentan más de 5 millones de casos por año. Adicionalmente, la NAC es una causa frecuente de morbimortalidad (1).

La NAC es una enfermedad de interés epidemiológico en Colombia, sin embargo, es muy escasa la información al respecto y esto no ha permitido una evaluación adecuada del problema y la forma como lo estamos manejando. De la literatura colombiana existente podemos resumir que la NAC se presenta y evoluciona en forma similar a como lo hace en el resto del mundo (2). Igualmente y de manera lamentable, el cumplimiento de las guías en nuestro medio es muy bajo.

Varias publicaciones del Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas (GRIPE) de un estudio multicéntrico, pionero en nuestro medio, desarrollado en el valle de aburra con el apoyo de la Universidad de Antioquia y Colciencias, concluyen que las guías de la ATS y las colombianas, y los índices de predicción de Fine y CURB-65 coinciden en la clasificación de la gravedad en 94,3% de los pacientes hospitalizados por NAC (2).

En la evaluación inicial el médico debe definir si el paciente puede manejarse ambulatoriamente o necesita hospitalización. De requerir hospitalización, es fundamental establecer si el paciente se puede manejar en UCI o en sala general. Un manejo rápido y adecuado impacta en el pronóstico de la enfermedad. Una herramienta que permita evaluar la gravedad de la NAC, establecer un pronóstico y definir si el manejo será ambulatorio, en sala general o en UCI es fundamental. Para esto, se han propuesto muchos datos clínicos, paraclínicos o escalas con diversos resultados (Tabla 1).

El estudio publicado por el Dr. Ortiz y el grupo del Hospital Santa Clara en este número presenta un acercamiento a estos problemas evaluando nuevas herramientas. Contrario a lo reportado en algunas series encontraron que la albumina, el sodio sérico y la proteína C reactiva no mostraron relación con la severidad de la enfermedad ni con la necesidad de cuidado intensivo. Por otro lado, mostraron una fuerte asociación entre hiperglucemia y mortalidad y entre disfunción pulmonar y severidad.

Una reciente publicación validó un índice de severidad de NAC basado en 3 factores (estado funcional basal, Índice de Charlson y la severidad al ingreso) reportando que era capaz de predecir mortalidad a 90 días (3-5). Sobre el período posterior al alta, se había considerado que era un paso promisorio en la resolución de la NAC, contrariamente, España reportó que en tales días hay una alta probabilidad de reingreso y alto riesgo de muerte (6).

Los intentos previos por validar escalas de severidad de NAC en Colombia han generado resultados erráticos, por ello se hace necesario un esfuerzo multicéntrico, con gran número de pacientes, que permita comparar las diversas herramientas propuestas hasta el momento y generar una recomendación para nuestro país. Dicha recomendación debería incluir una propuesta para evaluación y manejo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad. Por ejemplo, pacientes con alto riesgo de mortalidad evaluar algún paraclínico que permita definir la indicación de terapias adyuvantes que ayuden a mejorar la sobrevida.

El problema es tan importante que tan solo en los últimos 2 años se han publicado 14 estudios evaluando herramientas que le permitan al clínico tomar una adecuada decisión en el paciente con NAC de acuerdo a la severidad y/o el pronóstico (Tabla 1)

**Tabla 1.** Estudios de evaluación de herramientas de severidad y mortalidad en NAC 2007-2009

Autor	Año	Pacientes	Herramienta	Desenlace
Gil DR (7)	2006	1194	Confusión, BUN, hipotermia, compromiso multilobar, comorbilidad	Mortalidad y severidad
Apolinario (8)	2007	389	Albumina	Mortalidad
Kruger S (9)	2007		Propeptido Natriuretico atrial y pro-vasopresina	Mortalidad y severidad
Brogly N (10)	2007	822	Trombocitopenia	Mortalidad y severidad
Ranaud (11)	2007	925	Indice de severidad de Neumonía	Mortalidad y severidad
García-Vasquez E (3)	2008	211	Conciencia, FR, edad, glucosa y pH	Mortalidad
Salluh JI (4)	2008	72	Niveles de cortisol	Severidad de NAC
Charles PG (12)	2008	7464	SMART-COP	Soporte vasoactivo o ventilatorio
Huang DT (13)	2008	1651	Procalcitonina	Mortalidad
Christ-Crain M (14)	2008	302	Peptido Natriuretico atrial	Muerte y fracaso
Kothe H (15)	2008	2647	CURB-65	Mortalidad y riesgo
Johnstone J (5)	2008	3145	P.S.I.	Mortalidad a 3 años
España Y (6)	2009	1819	escala de NAC severa, índice de severidad de neumonía y el CURB-65	Morbimortalidad
Chalmers JD (16)	2009	314	Dímero D	Mortalidad

**Carmelo Dueñas Castell**Profesor, Universidad de Cartagena  
Cartagena, Colombia.

## Referencias

- Gilbert DN. Clinical end points of therapy for patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (Suppl 3): S140-4.
- Vélez LA, Martínez LT, et al. Caracterización clínica y etiológica de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) que requiere hospitalización. Valle de Aburrá 2005-2006. Un informe preliminar. *Infectio*. 2006; 10:103
- García-Vázquez E, Soto S, Gómez J, Herrero JA. Simple criteria to assess mortality in patients with community-acquired pneumonia: *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 201-4.
- Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008; 134(5): 947-54.
- Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 329-34.
- España Y andiola PP, Capelastegui A, et al. Prospective Comparison of Severity Scores for Predicting Clinically Relevant Outcomes for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2009 Jan 13.
- Gil DR, Undurraga PA, Saldías PF, Jiménez PP, Barros MM. Prognostic factors and outcome of community-acquired pneumonia in hospitalized adult patients. *Rev Med Chil* 2006; 34: 1357-66.
- Apolinario Hidalgo RSuárez Cabrera MGeijo Martínez MP, et al. Prognostic factors in community acquired pneumonia. Prospective multicenter study in internal medical departments. *An Med Interna* 2007; 24: 467-72.
- Krüger S, Papassotiropoulos J, Marre R, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-78.
- Brogly N, Devos P, Boussekey N, et al. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2007; 55: 136-40.
- Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, et al. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1; 44(1):41-9
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 375-84.
- Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 48-58.
- Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2008; 264: 166-76.
- Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttrop N, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J*. 2008; 32: 139-46.
- Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2009 [Epub ahead of print].



## ARTÍCULO ORIGINAL



# Presencia de trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en la unidad de cuidado intensivo como predictor de mortalidad en sepsis severa y choque séptico

## Thrombocytopenia (TBP) at admission and during intensive care unit (ICU) stay predicts mortality in severe sepsis and septic shock

Marcela Granados<sup>(1)</sup>; Juan Carlos Alvir<sup>(1)</sup>; Gustavo Ospina-Tascón<sup>(1)</sup>; Marisol Badiel<sup>(2)</sup>; Carlos Ordoñez<sup>(1)</sup>; Alberto García<sup>(1)</sup>; Mónica Vargas<sup>(1)</sup>; Mónica Gómez<sup>(1)</sup>; Jorge Mejía<sup>(1)</sup>; Jorge Martínez<sup>(1)</sup>; Carlos Salas<sup>(1)</sup>; Fernando Rosso<sup>(3)</sup>

### Resumen

**Objetivo:** determinar si la presencia de trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en la UCI puede predecir la mortalidad en pacientes con sepsis severa/choque séptico.

**Método:** estudio de cohorte prospectivo en una UCI mixta de 40 camas. Se definió como trombocitopenia un recuento plaquetario  $<100.000$  cel/mm<sup>3</sup> y la modalidad a 28 días fue evaluada en pacientes con diagnóstico de sepsis severa/choque séptico durante el período mayo a diciembre de 2007; fueron excluidos los pacientes con trombocitopenia previa, alteraciones congénitas y adquiridas de coagulación y uso de anticoagulantes.

**Resultados:** de 1579 pacientes admitidos, 195 presentaron sepsis severa/choque séptico; de ellos 35,9% presentaron trombocitopenia, con una mediana de 42.250 cel/mm<sup>3</sup> de valor de recuento más bajo. Los pacientes con trombocitopenia presentaron un puntaje de APACHE II más alto ( $p < 0,0001$ ) y mortalidad más alta (42% vs. 23,4%,  $p < 0,007$ ). En el grupo de pacientes con recuento plaquetario entre 50.001-100.000 cel/mm<sup>3</sup>, se encontró mayor riesgo de mortalidad con OR ajustado (por APACHE II) de 2,6 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** la trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en UCI en pacientes con choque séptico/sepsis severa estuvo asociada a aumento de mortalidad, incluso al ajustar otras variables como el

### Abstract

**Introduction:** Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a common disorder related to severe sepsis/septic shock (SS/SS). Thrombocytopenia ( $<100.000$  cells/mm<sup>3</sup>) could be a clinical marker of DIC. The prognostic value of a thrombocytopenia (TBP) during sepsis has not been well established and it is not considered in the usual ICU predictive scores. The purpose of this study was to determine if TBP could predict mortality in SS/SS patients.

**Design:** A prospective cohort study.

**Setting:** Forty beds Intensive Care Unit at a University affiliated Hospital.

**Patients:** Patients with SS/SS (Defined by SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256) during May through December 2007 were included. Patients with previous thrombocytopenia, anticoagulants use or congenital/acquired coagulation disorders were excluded. Data collected included demographic characteristics, APACHE II score, admission diagnosis, ICU length of stay and 28 days mortality. Platelets count daily were performed. The initial, the lowest and the last platelets count during ICU stay were selected for analysis.

**Outcome:** 28 days mortality

**Statistical analysis:** Univariate and multivariate logistic regression were performed.

**Results:** A total of 1579 patients were admitted to our ICU, of them 195 patients had SS/SS, and were

(1) Unidad de Cuidados Intensivos. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

(2) Instituto de Investigaciones Clínicas. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

(3) Infectología, Epidemiología Clínica. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia:  
marceuci@gmail.com

Recibido: 14/02/2009.  
Aceptado: 15/02/2009.



APACHE II. Es posible que el recuento plaquetario pueda ser usado como un elemento pronóstico o incluirse en los índices de severidad.

**Palabras clave:** trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, (CID), sepsis severa, choque séptico, unidad de cuidado intensivo, mortalidad.

included for the analysis. TBP was observed in 70 patients (35.9%). Median value of the lowest platelets count was 42,250 cells /mm<sup>3</sup>. Median time to the lowest count was 2 days. A higher APACHE II score was observed in TBP group ( $p < 0.0001$ ) and a higher mortality (42% vs. 23.4%,  $p < 0.007$ ). Adjusted by APACHE II score TBP remains associated with ICU mortality (adjusted OR 2.6). We found a higher risk of mortality among patients with an admission platelets count between 100,001-150,000 cell/mm<sup>3</sup>. After that the higher risk mortality was seen in those patients who had the lowest platelet count between 50,001-100,000 cell/mm<sup>3</sup>.

**Conclusion:** TBP at admission and during the ICU stay in SS/SS patients were associated to increased mortality even after adjust other severity variables. Maybe platelets count should be included in to the prognostic ICU score.

**Key words:** thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, (DIC), severe sepsis, septic shock, intensive care unit, mortality.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 3-7.**

## Introducción

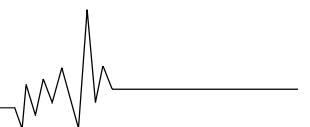
Cuando un paciente es admitido a una unidad de cuidados intensivos (UCI) existen varios métodos para intentar establecer si presenta alto riesgo de complicaciones y muerte. Estos métodos consisten en escalas que miden variables fisiológicas y variables patológicas, por ejemplo el índice Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) o el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II (1,2).

No obstante, podrían existir factores no caracterizados completamente que pueden ser independientes de los evaluados por las escalas actuales, como el recuento plaquetario. El pronóstico del paciente que ingresa a la UCI, con sepsis y trombocitopenia o que progresa a trombocitopenia en la UCI, puede indicar una coagulación intravascular diseminada, que empeora el pronóstico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta condición puede estar asociada a otras causas, como disminución de la producción por freno medular de cualquier causa, aumento de la

destrucción periférica (púrpura trombocitopénica inmune, relacionado con drogas, relacionado con heparina) o dilución (3-10).

El aumento en el riesgo de complicaciones y muerte cuando existe trombocitopenia, parece no estar relacionado exclusivamente con el aumento del sangrado, sino también con la limitación o retraso de esfuerzos diagnósticos y terapéuticos por el temor a aumentar las complicaciones en este grupo de pacientes (8). Además, se ha propuesto que en patologías de carácter inflamatorio o infeccioso, en las cuales se espera un aumento del recuento plaquetario mediado por interleucina 6, la falta de este aumento al momento del ingreso, incluso con niveles por encima del rango trombocitopénico, está asociado a mayor morbilidad y mortalidad (9).

En estudios previos se ha evaluado la relación entre choque séptico y trombocitopenia, tanto en frecuencia, como en factores de riesgo y su relación con la mortalidad en pacientes críticos, encontrando que los pacientes con trombocitopenia tenían menor probabilidad de sobrevivir a 6 meses (10).





Estos hallazgos motivaron la evaluación de la trombocitopenia como predictor de mortalidad en los pacientes que ingresan a nuestra UCI con sepsis severa o choque séptico.

### Métodos

Este estudio fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili, en la ciudad de Cali, que consta de 40 camas de pacientes con patología mixta (tanto médica como quirúrgica). Se tomó una cohorte prospectiva de pacientes durante mayo a diciembre de 2007, que cumplieran con la definición de sepsis severa/choque séptico, se definió como trombocitopenia un recuento plaquetario por debajo de 100.000 células/mm<sup>3</sup> y se evaluó la mortalidad a 28 días.

Los pacientes con diagnóstico previo al ingreso de trombocitopenia, uso de anticoagulantes o trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos, fueron excluidos.

Dentro de los datos recolectados se encuentran características demográficas, puntaje de APACHE II, diagnóstico de ingreso, tiempo de estancia en UCI y mortalidad a 28 días. Los recuentos plaquetarios se realizaron diariamente durante la estancia en la UCI, junto con el resto de parámetros del hemograma, lo que permitió tener recuento al ingreso, recuento plaquetario más bajo con el día respecto al ingreso y el recuento al momento de egreso/muerte.

### Resultados

Entre mayo y diciembre de 2007 fueron admitidos 1579 pacientes, 195 de estos tenían diagnóstico de

sepsis severa/choque séptico y fueron incluidos en el análisis. Se observó trombocitopenia en 70 pacientes (35,9%). La mediana de recuento plaquetario más bajo fue de 42.250 células/mm<sup>3</sup>; con una mediana de días para el recuento más bajo desde el ingreso a la UCI de dos días.

En la tabla 1 se resume el análisis univariado entre los grupos de pacientes trombocitopénicos y no trombocitopénicos. Se observó un puntaje de APACHE II más alto en el grupo de pacientes con trombocitopenia ( $p < 0,0001$ ) y mayor mortalidad (42% vs 23,4%, ( $p < 0,007$ )).

La tabla 2 resume el análisis de regresión logística multivariada estratificada por recuento plaquetario al ingreso y el recuento plaquetario más bajo durante la estancia en UCI. Cuando se ajusta por puntaje de APACHE II, la trombocitopenia permanece asociada con mayor mortalidad en la UCI (OR ajustado 2,6).

Los pacientes con un recuento plaquetario al ingreso entre 100.001-150.000 células/mm<sup>3</sup> presentaron un mayor riesgo de mortalidad, es más, tal riesgo fue mayor entre quienes tuvieron el recuento plaquetario más bajo (entre 50.001-100.000 células/mm<sup>3</sup>).

### Discusión

La presencia de sepsis ocurre en aproximadamente 2% de los pacientes hospitalizados y puede llegar hasta 75% de los pacientes en la UCI, siendo esta una condición que, en comparación con los pacientes críticos sin sepsis, conlleva mayor mortalidad (20%-50%) (11-15). No solamente es la presencia de la sepsis la que determina el riesgo de morir, sino el momento en que se encuentra en el continuo desde

**Tabla 1.** Análisis univariado entre los grupos de pacientes trombocitopénicos y no trombocitopénicos.

	Trombocitopénicos = 70	No trombocitopénicos = 125	P
Edad (SD)	54,3 (19,7)	58,1 (17,9)	0,17
Sexo masculino (%)	44,3	46,4	0,7
Puntaje APACHE II	25,4 (7,4)	19,1 (6,5)	0,0001
Admisión médica (%)	90	84	0,5
Días de estancia en UCI (media)	7	3	0,001
Mortalidad a 28 días (%)	42	23,4	0,007

**Tabla 2.** Análisis bivariado y multivariado para muerte en pacientes con sepsis severa o choque séptico.

	OR	OR ajustado*
Recuento plaquetario al ingreso, cel/mm <sup>3</sup>		
>150.000	1	
100.001-150.000	2,05 (1,36 – 3,1)**	2,26 (1,04 – 4,9)
51.000 – 100.000	1,5 (0,7 – 3,2)	1,5 (0,38 – 6,1)
<50.000	2,15 (1,34 – 3,47)**	1,44 (1,04 – 7,7)**
Recuento plaquetario más bajo, cel/mm <sup>3</sup>		
>150.000	1	
100.001-150.000	1,8 (1,16 – 2,7)**	1,6 (0,75 – 3,3)
50.001 – 100.000	2,3 (1,5 – 3,4)**	2,6 (1,24 – 5,6)**
<50.000	1,8 (1,06 – 2,7)**	1,6 (0,75 – 3,3)
Trombocitopenia	1,8 (1,2 – 2,7) **	1,7 (0,83 – 3,43)

\*Por edad, género y puntaje APACHE II

\*\* p &lt; 0,05

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hasta choque séptico, encontrándose una mortalidad mucho mayor en el último (7% vs. 46%) (16). Existen una serie de elementos que ayudan a definir la gravedad, el riesgo de complicaciones y muerte en estos pacientes; estos elementos han sido evaluados en escalas predictivas como el APACHE II.

Una de las condiciones que se ha evaluado como posible predictor de mortalidad es la presencia de un recuento plaquetario bajo durante la estancia en UCI; sin embargo, no se encuentra incluida en escalas como el APACHE II. La presencia de trombocitopenia en pacientes en UCI varía según la población estudiada, el valor que se tome para definir trombocitopenia o según la severidad de esta, reportándose entre 12% y 55% y configurándose como una condición frecuente en los pacientes de UCI. En un grupo de pacientes con condición no quirúrgica se encontró que recuentos por debajo de 150.000 cel/mm<sup>3</sup> están asociados a sangrado, requerimiento transfusional y muerte; pero, además, que la presencia de trombocitopenia adquirida en UCI está asociada a choque séptico, bacteriemia y CID, por lo que es recomendable que en estos pacientes se realicen recuentos plaquetarios seriados (7).

De tiempo atrás es conocido que el recuento plaquetario es un marcador inflamatorio, que en los pacientes no críticos está asociado a elevación en el número de plaquetas; sin embargo, se ha propuesto

que en los pacientes críticos se puede presentar una respuesta diferente, con una caída inicial y recuperación posterior. Ahora bien, en los pacientes que presentan recuentos más bajos o su recuperación más tardía, el pronóstico es menos favorable (9).

La presencia de trombocitopenia está asociada a mayor riesgo de sangrado. En un estudio donde se evaluó la incidencia y pronóstico de pacientes trombocitopénicos en UCI se encontró que los pacientes con recuentos menores de 150.000 cel/mm<sup>3</sup> presentaron mayor riesgo de sangrado; empero, cuando se analizaron los pacientes con recuentos menores de 100.000 cel/mm<sup>3</sup> tal correlación desapareció, hallazgo cuya causa no es clara. Además, los datos obtenidos reforzaron la asociación entre nadir plaquetario bajo y una gran caída de recuentos basales (>50%) con una mayor mortalidad en los pacientes en UCI (5). Este hallazgo llama la atención con respecto a nuestro estudio, en donde los recuentos plaquetarios más bajos no necesariamente estuvieron asociados a mayor mortalidad, en tanto que el grupo de mayor riesgo se encontró entre 50.001-100.000 cel/mm<sup>3</sup> con OR ajustado de 2,6 ( $p < 0,05$ ), lo cual, sin embargo puede estar relacionado con el bajo número de pacientes en este grupo específico.

En otro estudio de pacientes con choque séptico, se encontró que los pacientes con trombocitopenia presentaron mayor evidencia de falla de órgano, uso de vasopresor y mayor mortalidad; con un riesgo 1,4 veces más elevado de morir y menor probabili-





dad de sobrevivida a 6 meses (10). En nuestra población también se encontró aumento de la mortalidad con seguimiento a 28 días, encontrando, además, que los pacientes con trombocitopenia tenían estancias más prolongadas (7 vs. 3 días,  $p=0,001$ ), y asociación a un puntaje de APACHE II mayor (25,4 vs. 19,1,  $p=0,0001$ ).

Aunque en nuestro estudio no se realizaron otras pruebas en búsqueda activa de CID y se ha descrito que la CID puede estar presente hasta en un 35% de los pacientes con sepsis severa, la trombocitopenia sola podría ser un marcador de severidad y posiblemente se pudiera evitar el costo secundario a las otras pruebas.

El hallazgo más importante en el análisis multivariado de nuestro estudio fue que el aumento del riesgo de muerte en los pacientes con sepsis/choque séptico, es independiente del puntaje de APACHE II, entre aquellos con niveles de plaquetas de 51.000 – 100.000 cel/mm<sup>3</sup>, disminuyendo este riesgo en los pacientes con plaquetas menores de 50.000 cel/mm<sup>3</sup>. Es llamativa la disminución en el riesgo, aunque permanece a favor del mayor riesgo, no es estadísticamente significativa cuando se ajusta por edad, sexo y APACHE II. Posiblemente uno de los factores que determinaron estos resultados fue el número de pacientes evaluados y haría pensar que teniendo un mayor número de pacientes esta asociación se mantuviera al ajustar por APACHE II, que es el puntaje que usamos en nuestra UCI para definir la severidad del paciente.

En conclusión, en el grupo de pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis severa/choque séptico quienes además, tuvieron trombocitopenia aso-

ciada, tenían mayor estancia en UCI, mayor puntaje de APACHE II y mayor mortalidad a 28 días. Esto sugiere que el recuento plaquetario podría ser una herramienta útil, rápida y potencialmente económica para evaluar el riesgo de complicación y muerte de estos pacientes, en el día a día, de una UCI.

## Referencias

1. Martin CM, Hill AD, et al. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit Care Med* 2005; 33:1922-7.
2. Rocker G, Cook D, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004; 32:1149-54.
3. Bogdonoff DL, Williams ME, Stone DJ. Thrombocytopenia in the critically ill patient. *J Crit Care* 1990; 5:186-205.
4. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:1243-7.
5. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28:1871-6.
6. Moreau D, Timsit JF, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007; 131:1735-41.
7. Strauss R, Wehler M, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30:1765-71.
8. Crowther MA, Cook DJ, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005; 20: 348-53.
9. Nijsten M W N, ten Duis H J, et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000; 28:3843-6.
10. Sharma B, Sharma M, et al. Thrombocytopenia in septic shock patients – a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 874-80.
11. Martin GS, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
12. Dombrovskiy VY, Martin AA, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50.
13. Padkin A, Goldfrad C, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31:2332-8.
14. Vincent JL, Sakr Y, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
15. Dombrovskiy VY, Martin AA, et al. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005; 33: 2555-62.
16. Rangel-Frausto MS, Pittet D, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.

## ARTÍCULO ORIGINAL



# Factores predictores de severidad en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el requerimiento de cuidado intensivo

## Factors predictive of severity in inpatients with community-acquired pneumonia and their role in determining critical care requirements

*Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) 2007-2008*

Antonio Lara<sup>(1)</sup>; Guillermo Ortiz Ruiz<sup>(2)</sup>; Lucy Sotomayor<sup>(3)</sup>; Camilo Manrique<sup>(4)</sup>; Carmelo Dueñas Castell<sup>(5)</sup>

### Resumen

Introducción: la neumonía adquirida en comunidad (NAC), su manejo y complicaciones han sido objeto de discusión en los últimos años dada su alta tasa de mortalidad. Es por eso que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax (ATS) emitieron pautas de manejo de la neumonía adquirida en comunidad de acuerdo a su severidad, publicadas en diciembre de 2007. De acuerdo con los parámetros establecidos en las guías ATS/IDSA, se definieron criterios para diagnóstico y manejo de la neumonía adquirida en comunidad y los determinantes de severidad, necesarios para seleccionar adecuadamente al paciente que requiere manejo en unidad cuidado intensivo (UCI).

Sin embargo, no existen datos locales que permitan conocer el comportamiento de dichos parámetros en nuestra población, motivo por el cual se planteó la realización del presente estudio, que pretendió describir la relación entre los factores determinantes de severidad (CURB 65, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, glicemia, albúmina, sodio y proteína C reactiva PCR) y su relación con desenlaces como ingreso a UCI y mortalidad.

Métodos: para lo anterior se analizaron la totalidad de pacientes mayores de edad atendidos en el Hospital Santa Clara entre 2.007 y 2.008 con diagnóstico de Neumonía Adquirida en Comunidad.

### Abstract

Background: Community-acquired pneumonia management and complications has been a wide discussion subject because of its high mortality rate. That's why American society of infectious disease (IDSA) and American torax society (ATS) had recently emitted guidelines for its management taking in count the severity. According to these guidelines there has been established criterion to standardize diagnosis and management of CAP and its been also described severity defintory criterials and severity predictors factor and critical care requirement in this patients. However there is no available local data that let us know about the behave of this disease in our patients that's why we have decided to propose this study which pretended to describe the connection between severity predictors factors (CURB 65, PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>, glicemia, albumin, sodium and CPR values) critical care requirement and mortality rate.

Methods: For this study we analyzed all adults patients that were attended in Santa Clara Hospital between years 2007 and 2008 with CAP diagnosis resulting in a final group of 90 patients in which 24,4% require critical care management an there was a documented mortality rate of 17,7%.

Results and conclusion: There was a strong association between low PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> relationship levels and high CURB 65 values and the requirement of

(1) Medicina interna, neumología, Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara E.S.E. Bogotá, Colombia.  
alarag70@hotmail.com

(2) Medicina interna, neumología, Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara E.S.E. Bogotá, Colombia.  
ortiz\_guillermo@hotmail.com

(3) Medicina interna, Hospital Santa Clara E.S.E. Bogotá, Colombia.  
lucydelsotomayor@hotmail.com

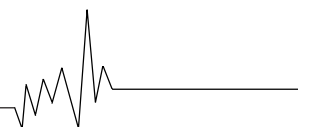
(4) Medicina interna, Hospital Santa Clara E.S.E. Bogotá, Colombia.  
camilocandresmanrique@gmail.com

(5) Profesor Universidad de Cartagena. UCI Hospital Bocagrande. UCI Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena, Colombia.

Correspondencia:  
alarag70@hotmail.com  
ortiz\_guillermo@hotmail.com  
lucydelsotomayor@hotmail.com  
camilocandresmanrique@gmail.com

Recibido: 01/01/2009.

Aceptado: 03/02/2009.





Resultados: La población final estuvo conformada por 90 pacientes de los cuales el 24,4% requirieron manejo en Unidad de Cuidado Intensivo; evidenciándose una tasa de mortalidad del 17.7%.

Se evidenció una fuerte asociación entre disfunción pulmonar moderada a severa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ) y altos puntajes del CURB 65 como predictores de severidad, e hiperglucemia como predictor de mortalidad.

Por otro lado, los niveles de albúmina, sodio sérico, proteína C reactiva no mostraron relación con la severidad de la enfermedad y la necesidad de manejo intensivo.

**Palabras clave:** neumonía adquirida en la comunidad, escala CURB, cuidado crítico.

critical care management and hyperglycemia was related to high mortality rate. By the other hand, there wasn't significant statistic differences between sodium, albumin and PCR values and the critical care management requirement or mortality rate.

**Key words:** community-acquired pneumonia, Curb 65 scale, critical care requirement.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 8-13.**

## Introducción

La neumonía adquirida en comunidad (NAC), su manejo y complicaciones han sido objeto de discusión en los últimos años dada su alta tasa de mortalidad. Es por eso que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax (ATS) emitieron pautas de manejo de la neumonía adquirida en comunidad de acuerdo a su severidad, publicadas en diciembre de 2007. De acuerdo con los parámetros establecidos en las guías ATS/IDSA, se definieron criterios para diagnóstico y manejo de la neumonía adquirida en comunidad y los determinantes de severidad, necesarios para seleccionar adecuadamente al paciente que requiere manejo en unidad cuidado intensivo (UCI).

Sin embargo, no existen datos locales que permitan conocer el comportamiento de dichos parámetros en nuestra población, motivo por el cual se planteó la realización del presente estudio el cual pretendió describir la relación entre los factores determinantes de severidad ((CURB 65,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , glicemia, albúmina, sodio y proteína C reactiva PCR)) y su relación con desenlaces como ingreso a UCI y mortalidad.

## Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo prospectivo de una cohorte de pacientes que fueron atendidos en el Hospital Santa Clara con diagnóstico

de neumonía adquirida en comunidad, durante el período comprendido entre 2007 y 2008. La muestra fue obtenida por conveniencia, de manera tal se ingresaron la totalidad de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, entre los cuales estaba: ser mayor a 18 años, tener diagnóstico clínico y paraclínico de Neumonía adquirida en la comunidad y haber ingresado por el servicio de urgencias del hospital. En dicha población se buscó determinar los factores determinantes de severidad de la neumonía adquirida en comunidad para lo cual se analizaron diferentes variables como signos vitales, estado de confusión (medido por una escala descrita en el artículo original donde un puntaje menor de 8 sobre 10 equivale a 1 en el puntaje CURB 65), presencia de comorbilidades, comportamiento de parámetros de laboratorio como sodio sérico, albúmina sérica, PCR, glicemia, puntaje en escala de CURB, necesidad de manejo en uci y desenlace final del paciente. Con los datos obtenidos se efectuó una estadística descriptiva utilizando el software Epinfo 6.04.

## Resultados

Se analizaron un total de 95 pacientes de los cuales finalmente se excluyeron 5 casos por tener datos incompletos que impedían realizar el análisis propuesto para el estudio o porque se perdieron durante su seguimiento con el consecuente desconocimiento del desenlace de dichos casos.

De la población final (90 casos), 52,2% pertenecieron al género femenino y 47,8% al masculino. El promedio de edad observado fue 63,2 años con una desviación estándar de 20,32 encontrándose pacientes con edades entre 18 y 93 años.

Los diagnósticos de ingreso incluyeron: Neumonía Adquirida en la Comunidad (73,8%), Neumonía no especificada (11,2%), EPOC (10%), Empiema y derrame pleural (1,5%), Bronquitis bacteriana (1,5%), otras (0,7%).

Del total pacientes, un porcentaje correspondiente al 4% cursaron con hipotensión sistólica y un 8% cursaron con hipotensión diastólica al momento del diagnóstico. Adicionalmente, 14,6% se encontraba taquipneico.

En cuanto a comorbilidades, se evidenció que 43 pacientes tenían algún tipo de enfermedad cardiovascular (HTA, enfermedad cerebrovascular, en-

fermedad coronaria, Fibrilación auricular o Cor Pulmonar) 47.7%; 27 pacientes (30%), cursaron con neopatías asociadas (EPOC, ASMA). Un paciente con diagnóstico de cáncer broncogénico (1.1%); 15 pacientes con Neumoconiosis y fibrosis pulmonar (17.8%); 15 pacientes farmacodependientes (9.9%); 12 pacientes presentaban algún tipo de enfermedad metabólica (Diabetes Mellitus, Dislipidemia, trastornos tiroideos, desnutrición) 13%. Dos pacientes con infección por VIH.

### Ingreso a UCI

Se analizaron un total de 95 pacientes (ingresados al HSC en el periodo 2007-2008) de los cuales finalmente se excluyeron 5 casos por tener datos incompletos que impedían realizar el análisis propuesto para el estudio o porque se perdieron durante su seguimiento con el consecuente desconocimiento del desenlace de dichos casos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, de acuerdo al desenlace.

	Total (n=90)	Muertos (n=67)	Vivos (n=16)	Valor de p
Género				
Masculino	47 (52,2%)	35 (52,2%)	7 (43,75%)	0,473
Femenino	43 (47,8%)	32 (47,8%)	9 (56,25%)	
Edad	63,2 ± 20,32	60,75 ± 20,67	70,46 ± 18,6	0,147
Tensión arterial				
TAS	118,66 ± 18,25	118,8 ± 18,54	118,06 ± 20,33	0,989
TAD	71,53 ± 12,89	71,34 ± 13,62	72 ± 12,54	0,971
Hipotensión sistólica	3 (3%)	2 (2,98%)	1 (6,25%)	0,708
Frecuencia cardíaca	90,42 ± 18,44	90,85 ± 18,71	87,56 ± 20,21	0,766
Frecuencia respiratoria	24,01 ± 6,33	24,19 ± 6,01	24,31 ± 8,15	0,573
Taquipnea	13 (14%)	8 (11,94%)	4 (25%)	0,401
Estado de confusión				
0	3 (3,33%)	0	3 (18,75%)	0,052
1	1 (1,11%)	1 (1,49%)	0	
4	1 (1,11%)	1 (1,49%)	0	
5	6 (6,6%)	6 (8,95%)	0	
6	3 (2,22%)	2 (2,98%)	1 (6,25%)	
7	8 (8,88%)	6 (8,95%)	2 (12,5%)	
8	20 (22,2%)	15 (22,38%)	4 (25%)	
9	14 (15,5%)	11 (16,41%)	2 (12,5%)	
10	34 (37,77%)	25 (31,3%)	4 (25%)	





Del total de pacientes, 22 requirieron manejo en la Unidad de Cuidado Intensivo (24,4%).

Con respecto al Sodio tanto los pacientes manejados en UCI como aquellos no manejados en dicha unidad tuvieron una mayor proporción de casos con niveles de sodio sérico dentro de límites normales. En cuanto a la albúmina hubo una mayor proporción de no ingreso a uci en pacientes con hipoalbuminemia.

La proteína C reactiva por su parte, se encontró normal en la mayoría de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a estas variables y su relación con el ingreso o no a UCI (Tabla 2).

Aunque la Glicemia tuvo un promedio mayor entre los pacientes que ingresaron a la UCI no hubo una diferencia importante con relación a este parámetro. Por el contrario, El PAFI mostró un promedio significativamente más bajo entre los pacientes que ingresaron a UCI.

Por otra parte, la mayor proporción de pacientes que requirieron manejo en UCI tuvieron un CURB de cuatro, mientras que entre los pacientes que no fueron manejados en UCI un mayor porcentaje de pacientes se encontró entre aquellos con CURB 0, diferencias que si mostraron una significancia estadística. (Tabla 3, Figura 1).

Al analizar el comportamiento de la glicemia con respecto a las categorías del CURB, se observó un promedio más elevado en pacientes con CURB 2, seguidos por aquellos con CURB 4. Así mismo la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> presentó un promedio más elevado en pacientes con CURB 0, seguida por aquellos CURB 2, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).

### Mortalidad

De los 90 casos hubo 67 que se encontraron vivos al momento de la finalización del estudio (74.4%), 16 casos que fallecieron (17.7%) y 7 pacientes que continuaban en seguimiento (7,7%).

**Tabla 2.** Características paraclínicas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, según estancia en UCI.

	Total (n=90)	UCI (n=22)	No UCI (n=66)	Valor de p
Sodio sérico				
Normal	64 (71,11%)	17 (77,27%)	45 (68,2%)	0,788
Hiponatremia	18 (20%)	3 (13,6%)	15 (22,7%)	
Hipernatremia	7 (7,8%)	2 (9,1%)	5 (7,57%)	
Albúmina sérica				
Normoalbuminemia	29 (32,2%)	6 (27,3%)	23 (34,8%)	0,528
Hipoalbuminemia	60 (66,7%)	15 (68,2%)	43 (65,2%)	
Proteína C reactiva				
Normal	69 (76,7%)	20 (90,9%)	48 (72,7%)	0,145
Aumentada	21 (23,3%)	2 (9,1%)	18 (27,3%)	
Glicemia	120,55 ± 78,01	134,04 ± 140,84	115,92 ± 38,91	0,350
PAFI	209,42 ± 60,86	167,63 ± 51,83	223,56 ± 57,38	0,000
CURB				
0		1 (4,5%)	18 (27,3%)	0,003
1		3 (13,6%)	14 (21,2%)	
2		4 (18,2%)	14 (21,2%)	
3		5 (22,7%)	17 (25,7%)	
4		9 (40,9%)	3 (4,5%)	

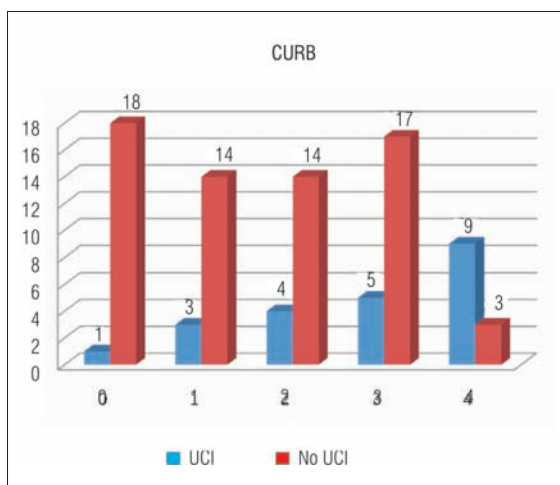


**Tabla 3.** Relación entre el CURB y el estado de los pacientes al finalizar el estudio.

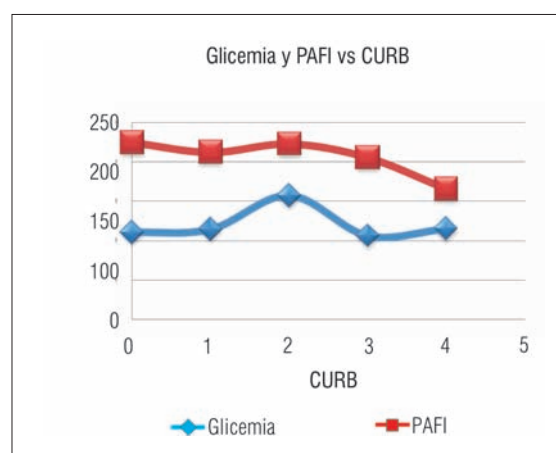
CURB	Muertos (n=8)	Vivos (n=86)
0	0	16
1	1	17
2	0	20
3	3	22
4	3	10
5	1	1

Al relacionar CURB 65 y mortalidad se documento que los pacientes con valores más altos de CURB específicamente 3 y 4 también mostraban tasas más altas de mortalidad (3,3% respectivamente) Tabla 2.

Entre las variables analizadas se evidenció que los pacientes que fallecieron tenían una nitrógeno uréico más bajo que aquellos que continuaron vivos. El resto de las variables (albuminemia, sodio sérico, proteína C reactiva) no mostraron relación con el desenlace de los pacientes (Tabla 4).



**Figura 1.** Relación entre CURB e ingreso a UCI.



**Figura 2.** Comparación entre glicemia PAO2/FIO2 y Puntaje del CURB.

**Tabla 4.** Características paraclínicas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, según el desenlace.

	Total (n=90)	Muertos (n=67)	Vivos (n=16)	Valor de p
Nitrógeno uréico	23,92 ± 15,77	20,2 ± 10,85	41 ± 23,35	0,000
Glucemia	120,55 ± 78,01	109,84 ± 38,85	125,3 ± 55,25	0,003
Sodio sérico	138,07 ± 7,22	137,69 ± 7,61	137,18 ± 4,92	0,095
Normal	64 (71,1%)	48 (71,6%)	10 (62,5%)	0,524
Hiponatremia	18 (20%)	13 (19,4%)	5 (31,3%)	
Hipernatremia	7 (7,8%)	5 (7,5%)	1 (6,2%)	
Albúmina sérica	30,06 ± 59,58	33,31 ± 67,88	21,61 ± 15,77	0,665
Normoalbuminemia	29 (32,2%)	22 (32,8%)	4 (25%)	0,749
Hipoalbuminemia	60 (66,7%)	45 (67,2%)	11 (68%)	
Proteína C reactiva	66,3 ± 84,4	71,16 ± 87,64	56,54 ± 87,58	0,606
Normal	69 (76,7%)	48 (71,6%)	14 (87,5%)	0,127
Aumentada	21 (23,3%)	19 (28,4%)	2 (12,5%)	





## Discusión

En estudios previos, variables como hipoalbuminemia, hiperglucemia e hipernatremia fueron descritas como factores predictores de severidad, de requerimiento de manejo en cuidado intensivo y mortalidad (6).

En el caso particular de nuestro estudio, la hiperglucemia, fue el principal factor que significativamente se asoció a mortalidad; mientras que no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la severidad.

Cabe resaltar que en el presente estudio, la disfunción pulmonar moderada y severa ( $PaO_2 / FiO_2 < 200$ ) fue documentada como uno de los mayores factores determinantes de requerimiento de manejo en UCI a diferencia de los hallazgos obtenidos en el artículo (NAC, perfil clínico, para ingreso a UCI publicado en octubre del 2008, realizado en el Hospital Santa Clara - analizando un número menor de pacientes-); donde no se encontró relación estadísticamente significativa entre la  $PaO_2 / FiO_2$  e ingreso a UCI.

La actividad de la PCR no mostró diferencias estadísticamente significativas como predictor de ingreso a UCI en pacientes con NAC, a diferencia de los estudios que hallaron en la PCR un factor independiente de severidad (5).

De igual manera al tomar el CURB 65 y aplicarlo en pacientes con neumonía adquirida en comunidad, se encontró que un valor mayor de 3 se relacionó directamente con la severidad del cuadro clínico y la necesidad de manejo en cuidado crítico.

Por lo anteriormente explicado se logró establecer que la escala CURB 65, constituye una herramienta muy útil como predictor de severidad y pronóstico en los pacientes con neumonía adquirida la comunidad que ingresan a nuestro hospital.

Lo anterior da un punto de partida muy importante en cuanto a la clasificación de nuestros pacientes al momento del ingreso siendo los grupos 3, 4 y 5, los de mayor impacto en cuanto a la mortalidad y así mismo permite establecer de forma precoz las medidas necesarias para disminuir esta mortalidad.

## Conclusiones

Los anteriores resultados permiten concluir que en paciente con NAC existen factores identificables que determinan la severidad del cuadro clínico, ofreciendo herramientas que le facilitan al clínico identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un manejo oportuno e intensivo, con el objetivo de disminuir la alta tasa de mortalidad en esta población.

Adicionalmente, es posible deducir que la escala CURB 65, puede ser extrapolada a nuestra población e implementada para la estratificación de riesgo y la realización de una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica en este tipo de pacientes.

Podemos concluir que pese a todos los hallazgos descritos, se necesitan más estudios que definan el papel de algunos factores de severidad, que en nuestra población no demostraron relación con los desenlaces, como los niveles séricos de sodio, albumina y PCR, y deben plantearse otro tipo de variables predictoras de severidad (p. ej: procalcitonina) en Neumonía Adquirida en Comunidad.

## Referencias

1. Lim WS, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
2. Fine MJ, Auble TE, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
3. Lim WS, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
4. Michael S, Niederman. Recent Advances in Community-Acquired Pneumonia: Inpatient and Outpatient. *Chest* 2007; 131: 1205-15.
5. Aujesky D, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-92.
6. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, et al. Pneumonia Severity Index Class V Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2007; 132: 515-22.
7. James D. Chalmers, MBChB, MRCP (UK), Aran Singanayagam, MBChB, Adam T. Hill, MD, FRCPE, C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25
8. Lara A, Ortiz G, Viatela G, Sotomayor L, Manrique C, Contreras C. Neumonía adquirida en la comunidad severa, perfil clínico para ingreso a unidad de cuidado intensivo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2008; 8: 157-61.
9. ATS/IDSA; Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.
10. Gavin Barlow, et al. The CURB-65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007; 62: 253-9.

## REPORTE DE CASO



# Mucormicosis rinocerebral: una mirada a la literatura, a propósito de un caso

## Rhinocerebral mucormycosis: a gaze on the literature, in connection with a case

Carolina Ruiz Echeverri<sup>(1,2)</sup>; Massimo Pareja Triboni<sup>(1,3)</sup>

### Resumen

Paciente con antecedente de trasplante cardíaco 12 años previos, hospitalizado por descompensación de falla cardíaca y síndrome nefrótico, por lo cual requirió ajuste de medicación inmunosupresora y terapia dialítica. Durante la hospitalización presenta oftalmoplejía, desorientación y alucinaciones, por lo cual se sospecha mucormicosis; es manejado en UCI con soporte ventilatorio y soporte vasoactivo, con deterioro progresivo hasta la muerte.

La mucormicosis invasiva está aumentando en los pacientes con factores de riesgo, como inmunosupresión por diferentes causas, pero como es poco frecuente no se sospecha ni se trata adecuadamente. La mucormicosis rinocerebral es una enfermedad fatal y severa, con un espectro clínico inespecífico en etapas tempranas, por lo que se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en paciente con factores de riesgo, ya que un diagnóstico temprano, aunado a un tratamiento integral que incluye antimicótico, resección quirúrgica y control de las causas desencadenantes, disminuyen la mortalidad.

**Palabras clave:** mucormicosis rinocerebral, trasplante cardíaco, inmunosupresión.

### Abstract

Patient with a history of heart transplant 12 years prior hospitalized for decompensated heart failure and nephrotic syndrome, which required adjustment of medication immunosupresor therapy and dialysis. Later presented ophthalmoplegia, disorientation, hallucinations, which are suspected mucormycosis; managed in the ICU with ventilatory support and vasoactive support, with progressive deterioration until death.

Invasive fungal infection are increasingly in patients with risk factors such as immunosuppression, but given that it remains rare, most of health professionals are not familiar with this condition, which did not suspect and therefore not treated properly.

Rhinocerebral mucormycosis is a severe and fatal disease, with a nonspecific clinical spectrum in the early stages of the disease, should therefore be taken into account as a differential diagnosis in patients with risk factors, as an early diagnosis and a treatment, reduces mortality.

**Key words:** rhinocerebral mucormycosis, heart transplantation, immunosuppression, mycosis.

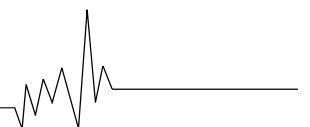
(1) Departamento de cuidado intensivo, Fundación Clínica Shaio, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

(2) Residente de 2do año de Medicina crítica y cuidado intensivo, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.  
caroruiz61@hotmail.com

(3) Residente de 4to año de Medicina crítica y cuidado intensivo, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.  
mamopareja@hotmail.com

Correspondencia:  
mamopareja@hotmail.com

Recibido: 15/12/2008.  
Aceptado: 05/01/2009.





## Reporte de caso

Paciente de 55 años, con antecedente de trasplante cardiaco hace 12 años por cardiopatía chagásica, en manejo inmunosupresor con ciclosporina, everolimus, micofenolato mofetil y prednisona 50 mg/día; es hipertenso y tiene antecedente de síndrome nefrótico por glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Ingresó por urgencias por descompensación de la falla cardiaca, por lo cual es hospitalizado. No presentó fiebre, al igual que negó síntomas respiratorios o urinarios. Al ingreso se documentó proteinuria en presencia de edemas, por lo cual se consideró exacerbación de la insuficiencia renal en el escenario del síndrome nefrótico; la creatinina basal fue de 2,3 mg/dl la cual aumenta a 3,4 mg/dl con un nitrógeno ureico de 119, sin hipercalemia y proteinuria de 4,6 gramos en 24 horas.

Se decidió suspender ciclosporina e iniciar manejo con tacrolimus, mofetil micofenolato y corticoides, ya que se asoció elevación de azoados con los antiproliferativos. En los posteriores controles el paciente persiste con aumento de azoados, sin síntomas urémicos, pero se continúa monitorización con alta probabilidad de requerir hemodiálisis.

Se procede a colocación de catéter de mahurkar, sin complicaciones; se iniciaron hemodiálisis interdiarias, las cuales toleró adecuadamente. En los controles de azoados se observó un descenso de estos, por lo cual se disminuyó la dosis de prednisolona a 25 mg/día.

Un mes posterior a su ingreso el paciente refiere dolor facial en región frontal y maxilar derecha, se toma radiografía de senos paranasales que evidencia sinusitis derecha. En ese momento no había signos de respuesta inflamatoria sistémica, ni fiebre; se inició manejo con ampicilina/sulbactam y se suspendieron temporalmente las hemodiálisis por descenso de azoados al nivel basal previo del paciente. Persistió con dolor facial derecho intenso durante el segundo día de tratamiento y presentó leucoplaquias en mucosa oral, motivo por el cual es valorado por el servicio de otorrinolaringología y dermatología. Dermatología encontró lesiones ulceradas limpias en bordes linguales, paladar duro y carrillo derecho; compatibles con estomatitis herpética y se inició manejo con aciclovir oral.

Los azoados permanecen estables, por lo cual no requiere nueva diálisis, se documenta anemia crónica asociada a enfermedad renal, que ameritó eritropoyetina. Posteriormente el paciente refirió sensación de vértigo y persistencia del dolor a nivel nasal derecho, es valorado por otorrinolaringología quienes encontraron edema de mucosa, rinorrea hialina, dolor a la presión de seno maxilar y etmoidal derecho, formularon beclometasona inhalada y continuación de la antibioticoterapia instaurada.

El hemograma de control mostró leucocitos de 4600, neutrófilos de 96%, en ausencia de otros signos de respuesta inflamatoria sistémica. El paciente inició con síntomas depresivos e insomnio, por lo cual fue valorado por psiquiatría quienes diagnosticaron depresión asociada a situación médica, realizaron intervención y formulan fluoxetina.

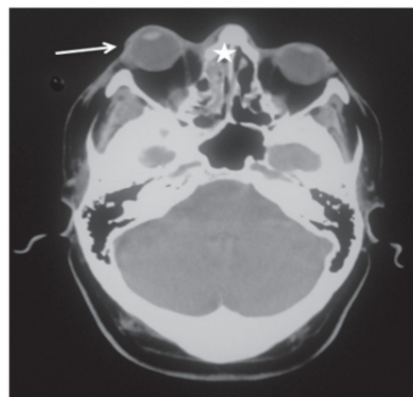
Dos semanas después de iniciado el dolor facial, el paciente presentó lenguaje incoherente y alucinaciones, las cuales se atribuyeron a un episodio psicótico asociado a los corticoides, por tanto se decidió disminuir la dosis de estos. Doce horas después el paciente presentó ptosis palpebral, proptosis ocular derecha, aumento del tono ocular, midriasis ipsilateral no reactiva, en presencia de signos vitales estables; se encontró además desorientado con lenguaje incoherente y con poca relación con el medio. Dado el episodio de oftalmoplegia derecha y síndrome mental orgánico en paciente inmunosuprimido con sinusitis derecha, se solicitó tomografía cerebral urgente (Figuras 1, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B y 3C) para descartar absceso cerebral y valoración por neurología e infectología. Se encontró imagen en tejidos del seno maxilar derecho, etmoidal e imagen de isquemia en región frontal bilateral, compatible con vasculitis.

Por la sintomatología y las imágenes se sugirió como diagnóstico probable mucormicosis, por lo cual se inició tratamiento con anfotericina B, a pesar de la función renal del paciente. Se solicitó valoración urgente por otorrino y oftalmología para manejo quirúrgico.

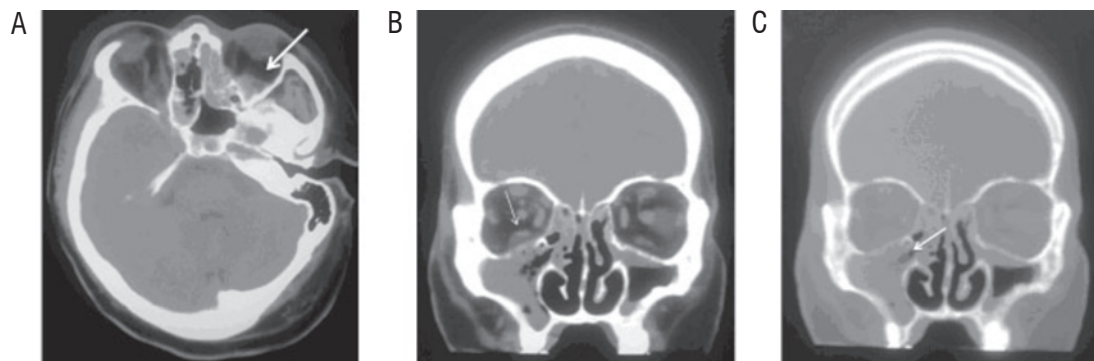
Se sospechó trombosis de senos venosos, pero por la nefropatía previa, no se optó por realizar en el momento el angiograma cerebral con contraste para documentar el diagnóstico. Se trasladó a la unidad de cuidado intensivo (UCI) dado el deterioro neurológico del paciente, se realizó etmoidectomía anterior y pos-

terior vía endoscópica, evidenciando en fosa nasal derecha lesiones necróticas que comprometen meato y cornete medio, antro maxilar y etmoides con mucosa inflamatoria y secreción blanquecina. Se retiraron las lesiones necróticas; se lavó y se enviaron muestras para cultivo. En la fosa nasal izquierda sólo se observó mucosa inflamatoria.

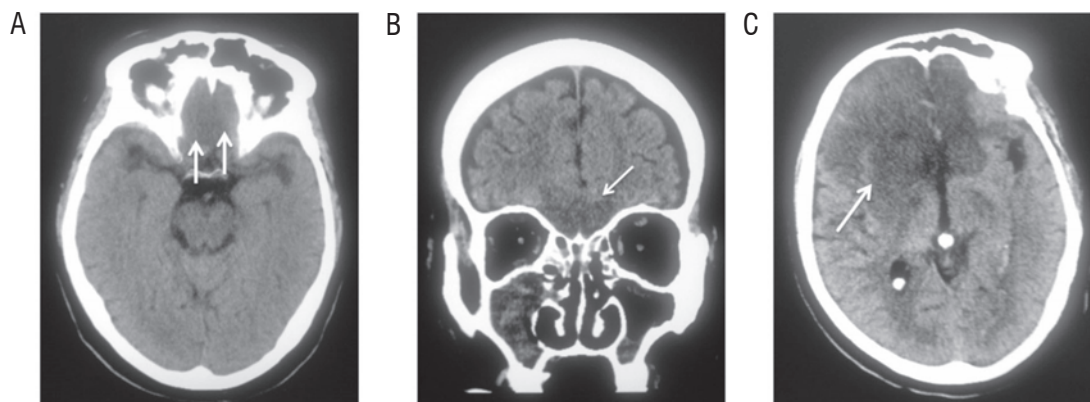
Posterior al procedimiento ingreso a la UCI con soporte ventilatorio e inotrópico y presentó deterioro de la falla renal, que requirió iniciar nuevamente hemodiálisis. Al realizar la valoración neurológica sin sedación del paciente en la unidad, no se obtuvo respuesta motora al estímulo nociceptivo, por lo cual se tomó



**Figura 1.** TAC cerebral corte axial, demostrando proptosis ocular derecha (flecha) y sinusitis etmoidal derecha (asterisco).



**Figura 2.** TAC de senos paranasales. Infiltración del espacio retroocular izquierdo (flecha figura A), opacificación del seno maxilar derecho, engrosamiento del músculo infraorbitario derecho (flecha figura B) y las características expansivas de la lesión en el seno maxilar con ampliación y destrucción del meato medio derecho (flecha figura C).



**Figura 3.** TAC cerebral, corte axial y coronal, demostrando área hipodensa que compromete la región frontal bilateral, compatible con vasculitis (flechas figura A y B), área de vasculitis con compromiso de arterias cerebral anterior bilateral y cerebral media derecha (flecha figura C).





nuevo control tomográfico (Figura 3C); es valorado nuevamente por neurología encontrándolo en coma profundo asociado con aumento de la vasculitis cerebral, comprometiendo territorio de la arteria cerebral media derecha en la tomografía. Al tercer día de estancia en la UCI el paciente se tornó hipotérmico, requirió inicio de soporte vasopresor con noradrenalina sin adecuada respuesta y finalmente fallece. Los cultivos reportados posmortem, mostraron crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en tres de las muestras y crecimiento de *Mucor sp* en cultivo para hongos, en muestra de meato medio.

### Introducción

La micosis invasiva es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos y críticos (3).

Cada día la incidencia de las micosis invasivas va en aumento, al igual que la población en riesgo; esta incluye pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, uso de medicamentos inmunosupresores, cáncer y síndrome de inmunodeficiencia humana. En muchos casos la causa exacta se desconoce, otras veces es debido a dispositivos médicos invasivos, uso de profilaxis antimicótica y en la mayoría de ocasiones por cambios en el estado inmunológico del huésped (1-4).

Una de estas micosis en ascenso, es la zigomicosis, poco frecuente pero mortal (4), causada por zigomicetos, los cuales poseen dos órdenes: los mucorales y los entomozoa. Los hongos pertenecientes a la familia de los *Mucoraceae* son los más frecuentemente aislados, en particular la especie *Rhizopus*, seguido por un amplio margen por el *Mucor sp* (6). Son angiotrópicos, causan necrosis de los tejidos invadidos y producen infecciones frecuentemente fatales, en especial en pacientes inmunocomprometidos (2,6). Los mucorales son termotolerantes, se encuentran ampliamente diseminados en sustratos orgánicos, crecen rápidamente, en un periodo de 2 a 5 días, produciendo abundantes esporas cuando se encuentra en un medio abundante en carbohidratos. Las esporangiosporas liberadas por estos hongos miden de 3-11 de diámetro, por lo que son fácilmente aerolizadas, siendo este el mecanismo de dispersión, causando infecciones sinopulmonares en humanos (2,6).

En el huésped normal, los mucorales son detenidos y mueren por los fagocitos, que producen

metabolitos oxidativos y péptidos catiónicos (6). En paciente neutropénicos, la germinación de esporas y proliferación de hifas, como resultado del desbalance en la migración de macrófagos y neutrófilos, en la fagocitosis y en la muerte de las esporas e hifas, lleva a infección por los mucoráceos. La hiperglucemia y la acidosis alteran la habilidad de los fagocitos de atacar por los mecanismos antes descritos. La forma como los corticoides alteran tales mecanismos continúa siendo desconocida (2,6).

Aunque la invasión se puede presentar en individuos inmunocomprometidos, también se han reportado casos en pacientes inmunocompetentes, o en individuos con aumento de la disponibilidad de hierro sérico (politransfundidos) (6). Entre los factores de riesgo para mucormicosis se encuentran diabetes mellitus no controlada y acidosis metabólica, administración de altas dosis de corticoesteroides en paciente con trasplante, trauma penetrante y quemaduras, neutropenia persistente, entre otras, y en algunos individuos sanos (2,5).

La incidencia de la mucormicosis en Estados Unidos es de 500 casos por año, la cual está subestimada debido a la dificultad de un diagnóstico premortem. A la mucormicosis rinocerebral corresponde un tercio a la mitad de los casos, y es menos común que otras infecciones oportunistas (6). La mayoría ocurre en pacientes diabéticos (cerca de 70%), aunque la incidencia va en aumento debido a que el número de pacientes trasplantados es creciente. También se ha visto un aumento en pacientes que reciben tratamiento antimicótico para *Aspergillus* con voriconazol o equinocandinas que no son efectivas en contra de los *mucoraceae* (2). Existen varias especies de mucorales, causantes de infección, entre ellos se encuentran: *Rhizopus sp.*, el más frecuentemente aislado, seguido de *Mucor sp* (2).

La principal forma de contagio es inhalatoria, siendo la enfermedad sinu-pulmonar la forma inicial de presentación. Las esporas más grandes se alojan en el tracto respiratorio superior, produciendo sinusitis (2). Uno de los probables mecanismos de invasión depende de esporas que invaden un epitelio previamente lesionado o con infección previa, aunque se ha sugerido, últimamente, la invasión de la mucosa respiratoria previamente sana. Una vez la espóra alcanza el endotelio, los macrófagos y neutrófilos evitan la germinación y destruyen las hifas, pero estas proliferan en los pacientes con defectos en el número

de células (neutropenia) o defectos funcionales causados por los corticoides, la hiperglucemia y la acidosis (2). La neutropenia es el factor predisponente más importante.

Clínicamente, la mucormicosis invasiva se caracteriza por el rápido desarrollo de necrosis tisular, con posterior invasión a los vasos sanguíneos y trombosis, que llevan a la muerte, a menos que los factores de base se corrijan, se realice resección quirúrgica y se instaure un tratamiento antimicótico efectivo (2). La zigomicosis se pueden clasificar en seis formas: síndrome rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada y presentaciones inusuales.

La que presenta interés en este reporte, es la mucormicosis rinocerebral, con una de las mortalidades más altas (4); puede tener amplias manifestaciones que se entrelazan, entre las que se encuentran la pansinusitis, las manifestaciones rino-orbitarias y las rino-cerebrales (2).

La sinusitis fúngica invasiva es frecuente en paciente inmunocomprometidos, siendo un reto por su sintomatología inespecífica, similar a la sinusitis de otra etiología; el diagnóstico requiere evidenciar histológicamente las hifas en la mucosa, submucosa, vasos o hueso (5). Esta sinusitis invasiva se puede clasificar en tres grupos: sinusitis fúngica invasiva fulminante aguda, invasiva crónica y granulomatosa; las cuales si no se diagnostican a tiempo pueden llevar a la muerte (5).

La sinusitis fúngica invasiva fulminante aguda, resulta de la rápida diseminación desde la mucosa nasal a la órbita, vasos y parénquima cerebral por vía vascular (5). La alteración de la mucosa nasal es un signo consistente, se puede encontrar de color gris, verde, blanca o negra, con ulceración o granulación. La coloración blanca es signo de isquemia por angioinvasión y la coloración negra es un signo tardío de necrosis, siendo más frecuente la afectación de la turbina media, seguida del septum nasal, el paladar y la turbina inferior (5). La necrosis y las úlceras en la mucosa nasal o en el paladar indican que la infección está progresando y es agresiva y se encuentran en aproximadamente 50% de los pacientes tres días después del inicio de la infección (2). En el paciente con fiebre de origen desconocido des-

pués de 48 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro o que presenta síntomas sinu-nasales se requiere estudio imagenológico temprano y endoscopia nasal (5).

En las complicaciones orbitarias, la localización y el grado de penetración por extensión por continuidad puede llevar a celulitis, absceso y trombosis del seno cavernoso; se puede evidenciar aparición rápida de proptosis, edema palpebral, quemosis, ptosis y pérdida de la visión, así como, en ocasiones, paresia del facial o del trigémino y signos de invasión perineural, que es uno de los signos más patognomónicos de la enfermedad (2,5). Entre las complicaciones intracraneales se encuentran los abscesos y la trombosis del seno sagital. Los pacientes con diseminación orbitaria o cerebral no presentan buena respuesta a la cirugía radical (5).

La mucormicosis rinocerebral es rara pero ocurre en pacientes con trasplante de órgano sólido. Los síntomas iniciales están dados por dolor facial u ocular, seguido de visión borrosa y edema de tejidos perioculares; la fiebre es variable pero puede estar ausente en más de la mitad de los casos. Si la infección no se trata, se produce una diseminación desde el seno etmoidal hacia la órbita, produciendo proptosis, quemosis, oftalmoplejia y pérdida de los movimientos extraoculares, signos relacionados con trombosis del seno cavernoso. Si la diseminación continúa afecta el ojo contralateral (6). También puede presentarse diseminación hacia la cavidad oral, produciendo lesiones en mucosa oral y paladar. La afección de nervios craneales es un signo de mal pronóstico. Si la infección continúa y se extiende al sistema nervioso central, ocasiona trombosis carotídea y del seno (6).

En cuanto a los hallazgos imagenológicos, en la radiografía simple puede encontrarse imagen sugestiva de sinusitis severa, pero nada específica, por lo que se debe solicitar TAC de senos paranasales con cortes finos de 2 mm en los pacientes inmunosuprimidos o con síntomas sinusales. En pacientes con riesgo alto, se debe usar medio de contraste si se sospecha invasión orbitaria o cerebral (5). En la tomografía de senos paranasales puede detectarse engrosamiento mucoso de los senos y niveles hidro-aéreos. La erosión ósea y la infiltración de los planos de grasa periantral son los signos más tempranos de invasión, en el contexto





clínico apropiado, pero hay que tener en cuenta que el diagnóstico no es imagenológico (2,5,6). Las imágenes orbitarias en etapas iniciales pueden ser normales, por lo cual es necesaria la recolección de imágenes seriadas para evaluar la progresión; si hay engrosamiento de los músculos extraorbitarios, se debe iniciar lo más pronto posible tratamiento antimicótico, recolección de muestras para biopsia o del borde de las úlceras para demostrar características micóticas, ya que histopatológicamente se puede diferenciar un zigomiceto de un *Aspergillus*, por su pared delgada, sus hifas aseptadas y ramificación en ángulos rectos. Se requieren cultivos para identificar los diferentes miembros de los zigomicetos; el valor predictivo positivo para zigomicetos en cultivos es proporcional al grado de inmunosupresión del huésped. Todavía no se dispone de pruebas serológicas para la detección de zigomicetos (2).

El tratamiento temprano es esencial, ya que la infección progresa rápidamente, y se basa en un diagnóstico precoz, control de los factores predisponentes (control de la glucemia, corrección de la acidosis, disminución de corticoides y de inmunosupresores), desbridamiento quirúrgico temprano y agresivo e instauración de terapia antifúngica (2,6).

No existe terapia antimicótica óptima, pero la recomendación es anfotericina B deoxicolato, a dosis de 1,0-1,5 mg/kg/día, la dosis más alta tolerada por el paciente, teniendo en cuenta la nefrotoxicidad, o el cambio a anfotericina liposomal a una dosis de 3-5 mg/kg/día, la cual por su alto costo se reserva para pacientes con niveles de creatinina mayores de 2,5 mg/dl. Otra opción que ha demostrado ser efectiva es el posaconazol oral, sobretodo en pacientes a largo plazo. La duración del tratamiento aún no se encuentra definida y depende del control de la enfermedad, de muestras negativas y del control de la inmunosupresión (2,5).

El pilar del tratamiento es el manejo quirúrgico, ya que los antimicóticos no penetran en el tejido necrótico y éste debe ser realizado de manera urgente y agresiva (2). Se basa en la resección radical (maxilectomía, excenteración orbitaria, resección craneofacial) (5). Se debe programar un segundo tiempo entre 48-72 horas para verificar si hay o no enfermedad residual (5,6).

El pronóstico depende del estado inmunológico del paciente y del grado de invasión de la micosis, así como del tratamiento oportuno y agresivo, pero en general presenta una mortalidad cercana a 100% cuando hay compromiso cerebral; la identificación del organismo es un importante predictor de sobrevida (5,6).

## Conclusión

La mucormucosis rinocerebral es una enfermedad fatal y severa, con un espectro clínico inespecífico en etapas tempranas, por lo que se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en pacientes con factores de riesgo (diabetes mellitus, acidemia, neutropenia, uso de corticoides o cualquier otro inmunosupresor), que presenten cualquiera de los síntomas centinelas (cefalea, síntomas de sinusitis, lesiones en mucosa nasal o paladar), ya que en etapas tempranas la enfermedad es potencialmente tratable.

## Referencias

1. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 563-79.
2. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 581-607.
3. Metcalf SC, Dockrell DH. Improved outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts. *J Infect* 2007; 55: 287-99.
4. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 723-7.
5. Epstein VA, Kern RC. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 497-524.
6. Spellberg B, Edwards J Jr., Ibrahim A. Novel Perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-69.



## REPORTE DE CASO



# Trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de trombo blanco en paciente con alteración en la regulación de la fibrinólisis (fibrinólisis terciaria) secundaria a sepsis severa de origen pulmonar

## Heparin-induced thrombocytopenia (HITT) and white thrombi syndrome in patient with impaired fibrinolysis regulation (third fibrinolysis) due pulmonary severe sepsis

Javier Mauricio Giraldo Sánchez<sup>(1)</sup>

### Resumen

La heparina no fraccionada (HNF) es ampliamente utilizada en los centros hospitalarios desde el punto de vista profiláctico y terapéutico; más aún en las unidades de cuidados intensivos puesto que los factores de riesgo para hipercoagulabilidad de los pacientes que en ellas ingresan son mayores. Muchas veces se considera la hemorragia como única complicación frente a su aplicación, la cual por fortuna se previene de acuerdo al adecuado control sobre la actividad parcial del tiempo de tromboplastina y se subestima en la mayoría de los casos, la potencial complicación en relación directa a su uso, es decir, la reacción autoinmunitaria contra el complejo heparina-fp4, lo que desencadena gravísimas alteraciones en el sistema de coagulación, así como fenómenos tromboticos severos, empeorando el pronóstico de la patología por la que se inicio la anti coagulación.

**Palabras clave:** trombocitopenia, inmunoadgregometría, citometría de flujo, factor plaquetario 4, plasminógeno.

### Abstract

Unfractionated heparin is extensively useful in the medical setting like prophylaxis to therapeutic; more in the intensive care unit where the risk factors of the patients whose there are frequently to hypercoagulability. Evenly the only complication related with unfractionated heparin evaluated is bleeding fortunately we have how prevent it with activated partial thromboplastin time and unknown some times a potential complication results from antibody formation to a complex of the platelet-specific protein platelet factor 4 and heparin, coagulation altering and increases prothrombotic syndromes worsening illness prognosis by anticoagulation.

**Key words:** thrombocytopenia, immunoadgregometry, flow cytometry, platelet factor 4, plasminogen.

(1) Miembro de número de la sociedad colombiana de medicina crítica y cuidados intensivos, Jefe Unidad de Cuidados Intensivos e intermedios UCI Honda-Medicina Intensiva del Tolima. Honda, Tolima, Colombia.

Correspondencia:  
ucihonda@etb.net.co

Recibido: 09/11/2008.  
Aceptado: 10/01/2009.

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 36-44.





## Presentación

Mujer de 74 años de edad, quien ingresa a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a neumonía adquirida en la comunidad grupo IV (Figura 1). Morbilidad asociada por neumopatía por humo de leña y antecedente de falla respiratoria hace un año. Ingresó inestable hemodinámicamente con TA: 80/40, FC: 100 por minuto, asistida por ambú, afebril, bajo efectos residuales de sedación y relajación con severo consumo de base exceso y acidosis metabólica, sin compromiso de la perfusión tisular, pero con bajo gasto importante e incremento del gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub>; una vez se acopló a la ventilación mecánica sus condiciones hemodinámicas mejoraron, se obtuvo corrección de déficit de base, con reanimación volumétrica, reporte de Gram del lavado broncoalveolar documentó levaduras y micelios; se realizó procalcitonina reporte > 10 ng/dl por lo que se inició cubrimiento polimicrobiano (Tabla 1).

Evoluciona tórpidamente desde el punto de vista respiratorio, con lesión pulmonar aguda con puntaje de Murray de 1,5 por lo que se modifican los parámetros respiratorios orientados por guías de sobrevivencia a la sepsis 2008 (10) y se busca acidosis respiratoria, con el ánimo de evitar el progreso a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (1). Reporte de cultivo del lavado broncoalveolar documenta *Klebsiella pneumophila* sensible a carbapenemes y resistente a inhibidores de betalactamasa y derivados del anillo betalactámico,

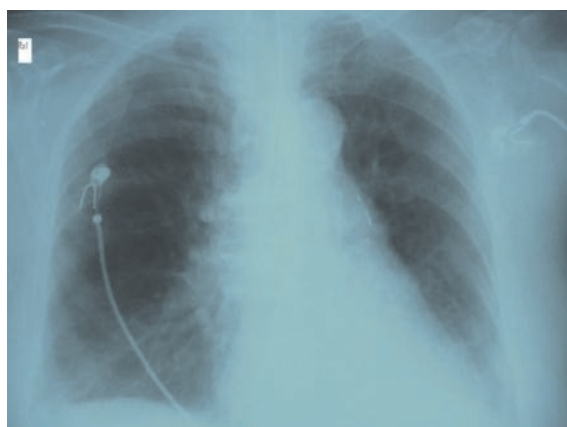


Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso.

considerándose hiperproducción de a.m.p.c. por lo que se escalan antibióticos, se evidencia una disminución en los recuentos plaquetarios en 97.000, con prolongación de los tiempos de coagulación PT 28 y PTT 30, con sangrado activo por la vía aérea por lo que se decide transfundir plasma fresco congelado y se suspende heparina no fraccionada, bajo la presunción de alteración en la regulación de la fibrinólisis vs. coagulopatía intravascular diseminada, en el escenario clínico de sepsis pulmonar por enterobacteria parcialmente tratada. Se difieren estudios para aclarar dicho diagnóstico en espera de respuesta clínica, se logra reversión de disfunción hematológica, injuria renal leve y necro-inflamación hepática (Tabla 2).

Tabla 1. Laboratorios de ingreso.

Leucocitos	18600/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	10 gr%
Plaquetas	134.400/mm <sup>3</sup>
Creatinina	2,1mg/dl
TGO	83u/l
TGP	176 u/l
Bilirrubina total	1,5 mg/dl
BUN	65,7 mg/dl
PT/PTT	12/33

Tabla 2. Laboratorios día 5.

Leucocitosis.	17.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina.	10,5 gr%
TGO/TGP	56/76 u/l
Creatinina.	0,7 mg/dl
BUN	19,8
Plaquetas.	161.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	16/43

Se inicia liberación de la ventilación mecánica modular respuesta inflamatoria sistémica, adecuados contenidos arteriales de oxígeno, índices de oxigenación normales, sin soporte inotrópico o vasoactivo y adecuada respuesta neurológica; presenta auto p.e.e.p con hiperinsuflación por lo que se suspende liberación de la ventilación mecánica y se implementa ventilación

mecánica asistida controlada, con recuperación del patrón respiratorio. Presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, requiriendo reversión farmacológica con amiodarona; se realiza ecocardiograma que reporta hipertensión pulmonar moderada, hipoquinesia en los tres segmentos del septum, F.E. de 50%, insuficiencia mitral y tricuspídea III, insuficiencia aórtica I; se realiza troponina I, la cual es negativa (0,050 ng/dl). De manera súbita presenta actividad eléctrica sin pulso (Figura 2); se inician maniobras avanzadas de reanimación, sale a taquicardia sinusal y estabilidad hemodinámica con mínimo requerimiento de vasoactivos, estado gasimétrico y hemodinámico previo al evento sin ninguna alteración (Figura 3). Se reinició heparina no fraccionada, observándose nuevamente al cabo del día sexto (6) de su uso disminución de los recuentos plaquetarios, en ausencia de alguna condición clínica que explicara dicho comportamiento (púrpura trombocitopénica idiopática, trombótica trombocitopénica, hiperesplenisismo, anafiloide o medicamentosa) (Tabla 3).

Concomitantemente presenta deterioro de la oxigenación, signos directos de atelectasia lobar superior derecha (Figura 4) y alteración de la mecánica ventilatoria por lo que se solicita Dimero D, bajo la sospecha de tromboembolismo pulmonar. Reporte positivo en 1480 ng/dl, se realiza nuevamente ecocardiograma que muestra mejoría de la fracción de eyección 55% y el resto sin modificación al inicial;

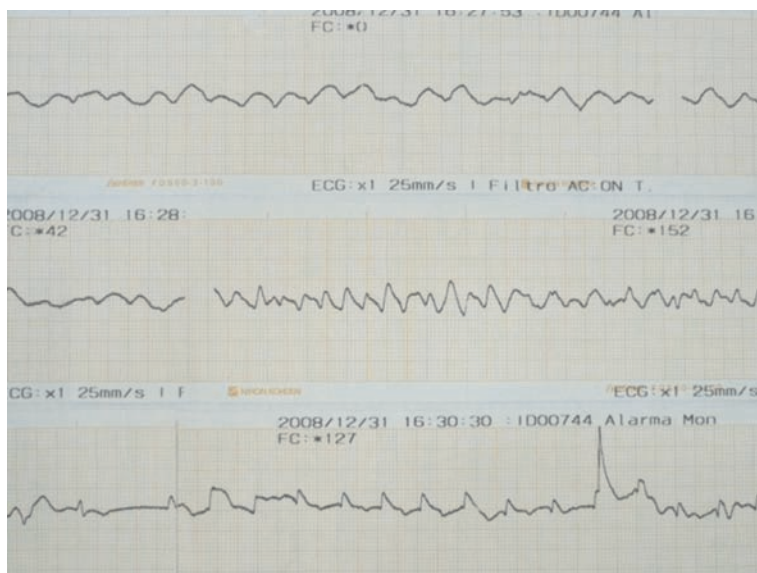


Figura 2. Electrocardiograma durante episodio de actividad eléctrica sin pulso importante en

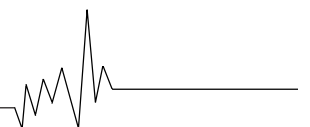
Tabla 3. Hematología control.

Leucocitos	7.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	11,5 gr%
Plaquetas	72.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	16/43
Plaquetas	38.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	13/37

reporte de nueva troponina I negativa con valor de 0,072 ng/dl. Se plantea probabilidad pre test medio de tromboembolismo pulmonar dada la evolución clínica, radiológica y los antecedentes cardiovasculares presentados; dentro de posible síndrome de trombo blanco secundario a trombocitopenia inducida por heparina (TTIH), por lo que se solicita panel autoinmune antiplaquetario y se decide suspender heparina. Nuevamente presenta respuesta inflamatoria sistémica, con bajo gasto (Figura 5), perfil seco y frío, disfunción visceral central, puntaje clínico de infección pulmonar de 6, con procalcitonina de 10 ng/dl se realizó lavado broncoalveolar que reporto *Acinetobacter baumannii* B.L.E.E. tipo ctx-m y sensible a aminoglucósidos y carbapenemes. Posterior a soporte inotrópico y vasoactivo, así como reanimación volumétrica, se logra aclaramiento del lactato, mejoría de la base exceso, estabilidad ácido-básica y recuperación de la saturación venosa. Evolucionó nuevamente con deterioro de la función

hematológica, con tendencia al consumo importante de plaquetas, con discreta prolongación del tiempo de protrombina (PT), niveles de plasminógeno consumidos, sugiriendo incremento del PAI1 asociado a sepsis severa por *Acinetobacter* y persistencia de Dimero D en 1427 ng/dl, documentándose coagulación intravascular diseminada (Tabla 4).

La tendencia en el comportamiento hematológico fue a presentar severo consumo de plaquetas, entre 12.000 y 21.000, sin cambios en los tiempos de coagulación; se planteo traqueostomía pero cirugía general diferió dicho procedimiento por alteración





nel autoinmune por citometría de flujo determinó presencia de anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas y por inmunoagregometría anticuerpos guiados por A.D.P. contra los micro gránulos plaquetarios y el factor plaquetario 4, confirmándose diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (Tabla 5).

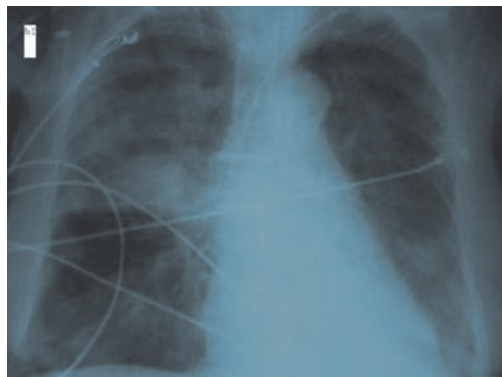
Medidos (37.0C)			Medidos (37.0C)		
pH	7.43		pH	7.47	
pCO2	57	mmHg	pCO2	50	mmHg
pO2	34	mmHg	pO2	83	mmHg
Na+	155	mmol/L	Na+	155	mmol
K+	4.0	mmol/L	K+	3.7	mmol
Ca++	1.08	mmol/L	Ca++	0.90	mmol
Glu	132	mg/dL	Glu	133	mg/d
Lac	1.4	mmol/L	Lac	1.2	mmol
Htc	23	%	Htc	24	%

Calculados			Calculados		
HC03-	37.8	mmol/L	HC03-	36.4	mmo
HC03std	34.1	mmol/L	HC03std	33.9	mmo
BEecf	13.5	mmol/L	BEecf	12.7	mmo
BE(B)	12.2	mmol/L	BE(B)	11.5	mmo
S02c	68	%	S02c	97	%
			A-aD02	211	mmHg
			pA02	294	mmHg
			pa02/pA02	0.28	

Operador entrado

**Figura 3.** Estado gasimétrico posterior a episodio de actividad eléctrica sin pulso.



**Figura 4.** Radiografía de tórax de control atelectasia lóbulo superior derecho.

pH	7.49	
pCO2	58	mmHg
pO2	26	mmHg
Na+	147	mmol/L
K+	2.9	mmol/L
Ca++	0.83	mmol/L
Glu	141	mg/dL
Lac	1.4	mmol/L
Htc	36	%

Calculados		
HC03-	44.2	mmol/L
HC03std	38.2	mmol/L
BEecf	20.9	mmol/L
BE(B)	18.2	mmol/L
S02c	55	%

**Figura 5.** Control gasimétrico durante episodio de respuesta sistémica inflamatoria asociada a bajo gasto.

Ante la sospecha de trombosis y trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se plantea la opción de iniciar complejo antitrombina o glucosaminoglicano mixto y de acuerdo a evolución iniciar warfarina. Evolución con estabilidad hemodinámica, sin soporte avanzado, salvo por la ventilación mecánica a parámetros muy bajos p.e.e.p. de 5 FiO<sub>2</sub>: 35%, i.m.v. de 15, Vt 350 ml, Vf 65, en A/C por la intolerancia a la presión positiva continua en vía aérea más presión de soporte e intolerancia a la ventilación mecánica sincronizada intermitente más presión soporte. Es trasladada a red de cuidados crónicos por petición administrativa.

**Tabla 4.** Hematología, plasminógeno y Dimero D. Hematología día 18/19.

Leucocitos	32.000 mm <sup>3</sup> /20.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	12 gr%
Plaquetas	53.000/43.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	12/34 – 22/30
Plasminógeno	69% (75-140%)
Dimero D	1427ng/dl

**Tabla 5.** Reporte anticuerpos anti plaquetas.

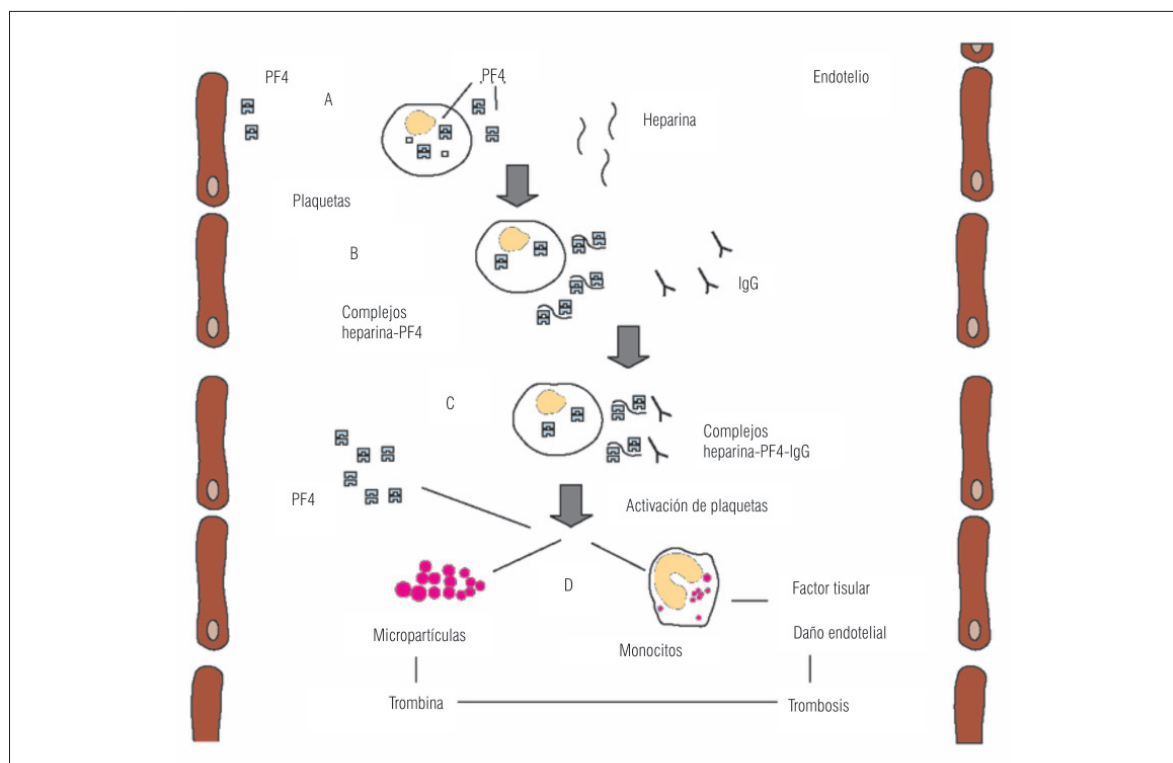
Plaquetas anticuerpo	Panel identificación
HLA clasc I	Positivo
Pool Ib/IX	Positivo
Pool IV	Positivo
Elisa de captura antígeno modificado	
HPA 1a/1a HPA 3b/3b	Negativo
HPA 1b/1b HPA 3a/3a	Negativo
HPA 5a/5a – Ia/Ila	Negativo
HPA 5a/5b – Ia/Ila	Negativo
Tamizaje de anticuerpos plaquetarios	
Plaqueta 1 IgG	Negativo
Plaqueta 1 IgM	Negativo
Plaqueta 2 IgG	Negativo
Plaqueta 2 IgM	Negativo
Observaciones	

## Discusión

Las diferentes alteraciones presentadas en el sistema de coagulación y en la función de homeostasis endotelial, de la cual depende en gran parte el fun-

cionamiento de las vías intrínseca y extrínseca, son complejas en su entendimiento y en su diagnóstico; ya que es preciso el conocimiento individual de cada uno de esos factores y los componentes hemostáticos para inferir, con cierta precisión, en que etapa se encuentra el paciente (9). En la presentación del caso, al margen de la complicación terapéutica se pudo apreciar, en primera instancia, disregulación en la fibrinólisis condicionada por mala modulación del foco infeccioso, lo que determina mediante vías del complemento y de las cininas mayor plasminogénesis, con la consiguiente disminución de PAI1/alfa 2 antiplasmina y disfunciones plaquetarias y del factor VIII. El siguiente escenario de falla en la fibrinólisis se documenta con consumo del plasminógeno y de las plaquetas, prolongación del tiempo de protrombina (PT) y activación de los productos de degradación de la fibrina, mediante la presencia del Dimero D, poniendo de manifiesto incremento de PAI1 asociado a sepsis severa por Gram negativos de origen pulmonar vs CID (1). Además de lo anteriormente

mencionado, se documentó la presencia de trombocitopenia inducida por heparina. La heparina no fraccionada (HNF) es una macromolécula de glucosaminoglicanos con residuos de d-glucosamina y ácido idurónico, potentes anticoagulantes y antiinflamatorios, lo que facilita un amplio campo de acción y no está exenta de efectos secundarios como los que a continuación trataremos (2). La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) realmente es una situación clínica muy poco frecuente y se puede presentar ante la exposición a cualquier tipo de heparina, incluyendo las de bajo peso molecular, por la presencia de anticuerpos cruzados e incluso ante la presencia de un catéter heparinizado (3); también puede acompañarse de fenómenos protrombóticos (TTIH) arteriales y venosos, siendo los más frecuentes el infarto agudo del miocardio, el embolismo pulmonar y/o venoso, la necrosis distal de alguna extremidad y la reacción local con vasculitis in sitio de aplicación, a consecuencia de la formación de complejos inmunes (Figura 6).



**Figura 6.** Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina. A: el factor plaquetario 4 (PF4) se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de las plaquetas y las células endoteliales. B: cuando la heparina y el PF4 se unen, forman el complejo heparina-PF4 y exponen nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos. C: se produce la unión de anticuerpos IgG al complejo heparina-PF4. D: se activan las plaquetas y se liberan micropartículas y PF4; el complejo heparina-PF4 también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial, todos ellos procesos que favorecen la trombosis.





El abordaje diagnóstico del consumo plaquetario, secundario a la utilización de heparinas, se hace con base en el reconocimiento del porcentaje del consumo, tiempo de exposición, la presencia o no de fenómenos trombóticos y la ausencia de otros escenarios que originen trombocitopenia; como se describe en las tablas 6 y 7.

Su incidencia depende de varios factores relacionados con la utilización de la heparina, tipo de heparina, reacción a su administración y ciertas condiciones fisiológicas adquiridas; con base en dicho análisis, existen pautas de seguimiento para prever a corto plazo la aparición de la trombocitopenia inducida por heparina y eventualmente la trombosis, enunciadas en la tabla 8.

**Tabla 6.** Sistema de puntuación de las cuatro T para pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Trombocitopenia	Descenso relativo >50% o nadir 20-100 x 10 <sup>9</sup> /l	Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19 x 10 <sup>9</sup> /l	Descenso relativo <30% o nadir <10 x 10 <sup>9</sup> /l
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o < 1 día si exposición a heparina 30 días previos	< 10 días o < 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	< 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada No	Dudosa Dudosa	No Confirmada

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman y, de la siguiente manera, se obtiene la probabilidad pretest de TIH: 6-8 = alta probabilidad; 4-5= probabilidad intermedia; 0-3= probabilidad baja.

**Tabla 7.** Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia.

		Comentario
Seudotrombocitopenia		
Dilución		Hemodilución, transfusión concentrados de hematíes, secuestro plaquetario en hiperesplenismo.
Cuestiones técnicas		Mala anticoagulación de la muestra. Sujetos con EDTA (véase frotis)
Disminución de la producción (médula ósea)		
Infecciones virales		Virus de inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, rubéola, hepatitis C, etc.
Quimioterapia y radioterapia		
Aplasia o hipoplasia medular adquirida		Anemia de Fanconi
Síndrome de trombocitopenia y aplasia radical		
Deficiencia B12, ácido fólico		
Toxicidad directa por alcohol		
Aumento en la destrucción de plaquetas		
Inmunitario		Postransfusional, neonatal, postransplante
Infecciones/inflamación		Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa
Mecánicos/dispositivos		Balón de contrapulsación, catéteres, asistente ventricular, respiradores
Fármacos		Heparina por mecanismo no inmunitario Heparina por mecanismo autoinmunitario Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa Otros: quinina, quinidina, ácido valproico
Otros		Síndrome antifosfolípido Síndrome HELLP Lupus Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico-urémico Coagulación intravascular diseminada

Teniendo en cuenta la aproximación diagnóstica (5,6) determinada por probabilidades, se orienta con mayor precisión la confirmación de la trombocitopenia inducida por heparina con la solicitud y presencia de anticuerpos antiplaquetarios (3,4) los cuales se identifican mediante múltiples técnicas: por enzimas de inmunoensayo, agregabilidad plaquetaria inducida por heparina, pruebas de liberación controlada de serotonina por isótopos, inmunoagregometría y citometría de flujo (Tabla 9 y Figura 7).

Desde el punto de vista terapéutico (4,7), una vez realizado el diagnóstico lo más acertado es continuar con la suspensión de la heparina utilizada y hacer

seguimiento hematológico por el tiempo requerido, de acuerdo a las pautas de prevención (3), además de iniciar complejo antitrombina (8). Los inhibidores directos de trombina tipo argatroban y lepirudina pueden ser iniciados, desafortunadamente su consecución en Colombia es dispendiosa; otro inhibidor directo de la trombina, la bivalirudina y el fondaparinox, que es un pentasacarido captador de antitrombina, parecen ser efectivos; sin embargo, aún no están autorizados por la FDA. Danaparoid es un glucosaminoglicano mixto con actividad anti Xa, que se ha sido utilizado ampliamente en la TTIH, pero también es de difícil acceso.

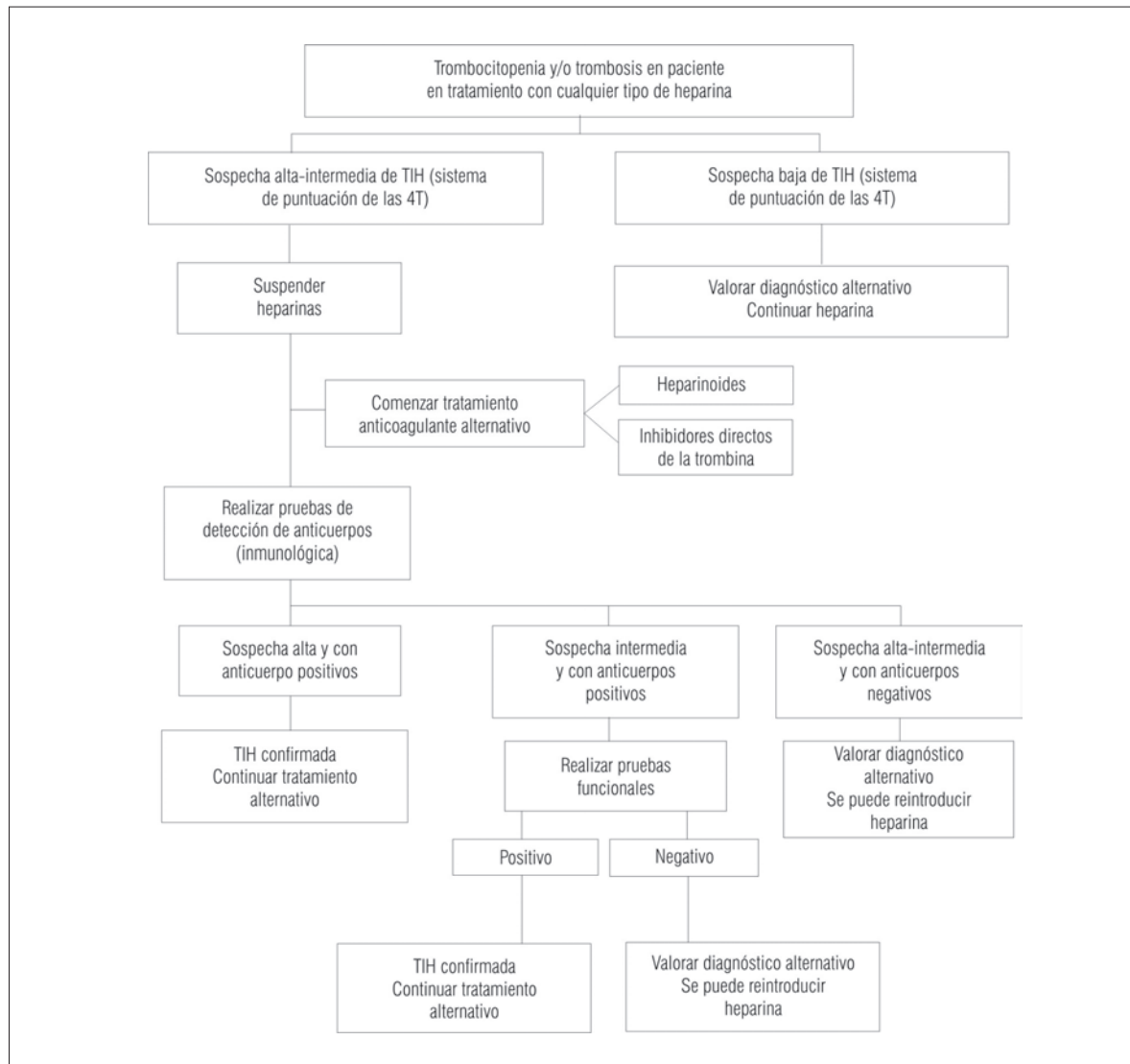
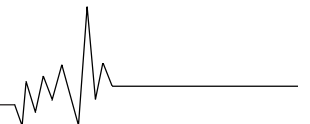


Figura 7. Algoritmo para la evaluación y manejo de la sospecha de trombocitopenia inducida por heparina.





**Tabla 8.** Incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) según el tipo de población y recomendaciones para la monitorización del recuento plaquetario (American College of Chest Physicians).

Tipo de población	Ejemplos	Frecuencia de recuento plaquetario
Exposición reciente a heparina	Pacientes que hayan sido tratados con heparina 100 días previos o de los que se desconozca si ha habido exposición	Basal y en las primeras 24 h
Reacción sistémica aguda	Pacientes que presenten alguna reacción sistémica en los primeros 30 min tras la administración de HNF	Inmediata y comparar con previas
Riesgo de TIH >1%	Pacientes en tratamiento con HNF a dosis terapéuticas o con HBP a dosis antirombóticas	Basal y al menos cada 2 días hasta el día 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH 0,1-1%	Pacientes médicos o embarazadas tratados con HNF a dosis profilácticas o con HBP tras bolo con HNF; pacientes quirúrgicos tratados con HBP a dosis profilácticas; pacientes tratados con bolos de HNF (catéter intravascular)	Basal y cada 2-3 días desde el día 4 al 44 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH <0,1%	Paciente en tratamiento o con HBF (dosis profilácticas)	No es necesario (según la clínica)

HBP: heparina de bajo peso molecular, HNF: heparina no fraccionada.

**Tabla 9.** Métodos de laboratorio para la detección de anticuerpos anticomplejo heparina-factor 4 plaquetario.

Métodos	Técnica	Ventajas	Desventajas
<b>Funcionales</b>			
Liberación de serotonina	Cuantificación de serotonina liberada por gránulos plaquetarios mediante radiomarcadores o detección química	Sensibilidad más alta (>95%)	Se requieren donantes de plaquetas. Método radioactivo. Uso ilimitado a laboratorios de investigación
Activación plaquetaria	Visualización directa de la agregación plaquetaria		
Liberación de adenosintrifosfato	Detección mediante luminografía		
Micropartículas paquetarias	Detección mediante citometría de flujo		Uso limitado a laboratorios de investigación
Prueba de agregación	Medición de la agregación plaquetaria mediante un agregómetro convencional	Disponibilidad	Escasas sensibilidad y especificidad; requiere donantes de plaquetas
Unión a anexina V	Cuantificación mediante citometría de la anexina V unida a plaquetas activadas		
<b>Inmunológicos</b>			
Electroinmunoanálisis PF4/polianión	Detecta PF4 polivinil sulfonato	Disponibilidad; alta sensibilidad	Especificidad baja
Electroinmunoanálisis PF4/heparina	Detecta complejos PF4/heparina/IgG	Alta sensibilidad y mejor especificidad (detecta sólo IgG)	Escasa disponibilidad (laboratorios de investigación)



La utilización de warfarina está reservada a los pacientes sin trombosis y como segunda línea de aplicación sólo en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con anti-coagulación alternativa. Puede ser utilizada por tiempo de tres a seis meses, sin embargo la mayor posibilidad de presentar trombosis es durante el primer mes después del diagnóstico y es más frecuente en aquellos pacientes cuyos antecedentes se desconocen y se inicia anticoagulación. La administración de warfarina puede desencadenar precipitación de los fenómenos tromboticos, especialmente gangrena venosa, secundarios a actividad del coágulo y depleción severa de proteína C y S. Puede ser utilizada después de que la anticoagulación alternativa ha sido empleada, siempre y cuando el fenómeno trombotico haya disminuido.

### Bibliografía

1. Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. *C.C.M*: 2008; 36: 3135-44.
2. Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, Roberts D, Houston D, Sharma S, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *C.C.M* 2008; 36: 2973-9.
3. Ik-Kyung J, Sanchez M, Sanchez P. Thrombosis and thrombocytopenia induced-heparin. Cardiology Division. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston Massachusetts United States. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañon. Madrid Espana. V. 60(10) Oct. 2007.
4. Kunkle B. 17<sup>th</sup> Edition Harrissons Principles of Internal Medicine 2008 Disorders of hemostasis Chapter 109. 720-725.
5. Chang BH. Heparin-induced Thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1471.
6. Wallenga, et al. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical Thromboembolism, and other adverse effects of heparin type therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:259.
7. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121:535.
8. Tierney L, Mophee S, Papadakis M. Current Medical Diagnosis and treatment. Disorders of hemostasis Chapter 13 CMDT 2005-502.
9. Baue A, Faist E, Fry D. Multiple organ failure. *Path Physiology, Prevention and Therapy* 2000; 438-44.
10. Dellinger P, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al, for the international Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.



## REPORTE DE CASO



# Plasmaféresis en el manejo de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática aguda refractaria

## Plasmapheresis in the treatment of a patient with refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

Fernando Raffan Sanabria<sup>(1)</sup>; Catalina Buitrago Perdomo<sup>(2)</sup>

### Resumen

La púrpura trombocitopénica autoinmune, también denominada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad cuyo manejo clínico está basado en pequeñas series de pacientes con pocos estudios controlados. Los criterios de puntuación de la respuesta al tratamiento no son uniformes y están fundamentados principalmente en el conteo plaquetario más que en las complicaciones sistémicas. Según las guías de la American Society of Hematology (ASH) y las guías del British Committee for Standards in Haematology (BCSH), el estándar sugiere esteroides e inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) como tratamiento de primera línea, esplenectomía como terapia de segunda línea y como tercera línea los inmunosupresores utilizados en la PTI refractaria.

Reportamos el caso de un paciente de 45 años de edad, de sexo masculino, con PTI refractaria aguda severa sin respuesta a esteroides, esplenectomía ni inmunosupresores y que responde a plasmaféresis de forma inmediata, con incremento progresivo de las plaquetas hasta su normalización.

**Palabras clave:** púrpura trombocitopénica inmune, púrpura trombocitopénica idiopática, plasmaféresis, manejo de la púrpura trombocitopénica idiopática, rituximab, danazol, esplenectomía, cuidado intensivo, enfermedades hematológicas autoinmunes.

### Abstract

Autoimmune Thrombocytopenic Purpura, also known as Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a disease that requires a clinical management that has been based on small series of patients with very few controlled studies. The scoring criteria concerning the response to the treatment is not uniform and is based mainly on the platelet count more than on systemic complications. According to the guidelines of the American Society of Hematology (ASH) and the guidelines of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), the standard treatment suggests steroids and intravenous immunoglobins (IVIg) as a first line of treatment, splenectomy as a second line of therapy and as a third line immunosuppressants in refractory ITP.

In this case, we report a 45 year old male patient, with a refractory ITP with no response to steroids, splenectomy and immunosuppressants, but with immediate response to plasmapheresis, presenting a progressive increase in the platelet count up to its normalization.

**Key words:** immune thrombocytopenic purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, plasmapheresis, management of idiopathic thrombocytopenic purpura, rituximab, danazol, splenectomy, intensive care, autoimmune hematologic.

(1) Anestesiólogo-Intensivista, Departamento de Anestesiología, Servicio de Medicina Crítica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Anestesiología Universidad El Bosque. Profesor de Cátedra Universidad de los Andes. Bogotá Colombia.

(2) Médico Interno, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá-Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:  
raffanmago@gmail.com

Recibido: 10/01/2009.  
Aceptado: 16/01/2009.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 45-50.**

### Resumen del caso clínico

Paciente de 42 años, de sexo masculino, quien ingresó al servicio de urgencias, con cuadro clínico de cinco horas de evolución consistente en herida por arma de fuego a nivel del tercio medio facial, con entrada en región de arco cigomático izquierdo transfixiante con proyectil alojado en mejilla derecha. Antecedentes de importancia: orquidopexia en la infancia, trauma craneoencefálico sin secuelas, septorrinoplastia, liposucción y elevación de cejas hace 6 meses (con paraclínicos normales), niega transfusiones; en el momento ingería Xenical (Orlistad) para adelgazar.

Examen físico de ingreso: conciente, Glasgow 15/15, hidratado, sin dificultad respiratoria, tensión arterial 128/76 mmHg, frecuencia cardíaca: 76 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 20 por minuto. Presentó herida a nivel de tercio medio facial, piso de órbita derecho sin fracturas, piso de órbita izquierda no se pudo evaluar por edema. No hubo lesiones en el cuello y la vía aérea era permeable, la auscultación cardiopulmonar era normal, resto del examen era negativo. Ingresó con diagnósticos de: 1. Herida facial por proyectil de arma de fuego, 2. Fractura de los huesos de la cara.

Se inició analgesia con morfina 4 mg cada 6 horas IV, cefalotina 100 mg cada 6 horas IV, toxoide tetánico 0,5 ml cada 24 horas IM. Se solicitaron TAC de cráneo, Rx de columna cervical y Rx de tórax, que fueron reportados como normales. La TAC de senos paranasales informó fracturas en el piso de la órbita izquierda, del arco cigomático bilateral, paredes de ambos senos maxilares y del paladar óseo.

Hemograma: leucocitos 13.800, neutrofilos 95% linfocitos 2%, hemoglobina 11,8g% hematocrito 35,2 plaquetas 38.000 mm<sup>3</sup>; se consideró que la leucocitosis podría ser secundaria al trauma y la trombocitopenia secundaria a coagulopatía de consumo. Se incluyó en el manejo oxígeno por ventura a 40%, clindamicina 600 mg, IV y gentamicina 240 mg IV. Cirugía plástica realizó lavado y desbridamiento de la herida en mejilla, malar y párpado inferior derecho, fijación de colgajo de mejilla a periostio.

El paciente se hospitalizó en la Unidad de Cuidado Intensivo con examen físico sin cambios con respecto al ingreso. Se ordenó hemograma de control:

plaquetas 18.000 mm<sup>3</sup>, se solicitó extendido de sangre periférica que reportó macroplaquetas. Se solicitó interconsulta a hematología diagnosticándose una probable púrpura de origen autoinmune o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), iniciándose manejo con metilprednisolona 80 mg IV. Los resultados de tiempo parcial de tromboplastina (PTT), y tiempo de protrombina (PT), fueron reportados como normales. (PT: 10,3/10,5, PTT: 24,9/26,7) y así permanecieron durante toda su evolución.

Durante su estadía en UCI el paciente presentó epistaxis por fosa nasal izquierda y melenas, con recuento plaquetario entre 2000-4000 mm<sup>3</sup> a las 72 horas después del ingreso. Se practicó transfusión de plaquetas (5 unidades), aumentando las plaquetas a 6000 mm<sup>3</sup>. Con el fin de diagnosticar el origen de la púrpura, se realizaron otros exámenes paraclínicos (biopsia, mielograma, citometría de flujo de médula ósea y prueba de VIH), los cuales fueron normales. El paciente continuó con trombocitopenia, (2000-6000 mm<sup>3</sup>), por lo cual se inició manejo con inmunoglobulina G 80 gr al día por 2 días. El paciente fue trasladado al piso en condición estable.

A pesar de la transfusión el paciente continuó con trombocitopenia (2000-4000 mm<sup>3</sup>), epistaxis y melenas. Al noveno día, se decidió realizar transfusión de aféresis plaquetaria y taponamiento nasal anterior, por cuadro de hipotensión persistente y debido a disminución de la HB a 3g % se decidió trasladar a la UCI para transfusión, estabilización y manejo, egresando de la UCI 2 días después.

Catorce días después del ingreso, el paciente persistió con epistaxis y melenas; el servicio de Otorrinolaringología lo valoró y decidió llevarlo a salas de cirugía para control del sangrado ligando la arteria esfenopalatina. El mismo día se realizó esplenectomía sin complicaciones. Se le aplicó vacuna profiláctica contra neumococo 0,5 ml vía subcutánea.

Como la respuesta a la esplenectomía no fue satisfactoria, se inició terapia inmunosopresora con danazol 200 mg cada 12 horas VO, azatioprina 100 mg cada 12 horas VO, prednisona 50 mg cada 24 horas VO y antibioticoterapia con cefazolina 1 g cada 8 horas IV. Por persistencia de trombocitopenia (2000-1000 mm<sup>3</sup>) se aumentó la prednisona a 80 mg día.





Tres días después de la esplenectomía, el paciente presentó fiebre de 38,5°C; infectología lo valoró y decidió iniciar manejo médico con vancomicina 1 gr cada 12 horas y piperacilina tazobactam 4,5 gramos cada 6 horas. Los cultivos fueron negativos. El paciente persistió con trombocitopenia (plaquetas: 1000 mm<sup>3</sup>), hemograma de control HB: 7 g%.

Cuatro días después de la esplenectomía, el paciente presentó episodio de lipotimia y alteración del estado de conciencia, por lo cual es llevado nuevamente a la UCI. La valoración de neurología descartó sangrado intracraneano, reportando la TAC de cráneo como normal. Debido a la persistencia de la trombocitopenia (1000 mm<sup>3</sup>), se continuó con transfusiones de aféresis plaquetaria.

Ocho días después de la esplenectomía, el paciente persistió con trombocitopenia 2000 mm<sup>3</sup>, presentando cuadro de hemoperitoneo, diagnosticado por ecografía abdominal, por lo que se realizó drenaje guiado por eco, que eliminó 2000 cc. El examen tromboelastográfico demostró un tiempo de R normal, aumento del tiempo de coagulación (K), ángulo alfa disminuido, amplitud máxima disminuida, poca firmeza en el coágulo y un índice de coagulación disminuido, sin evidencia de fibrinólisis, por lo que se administraron varios bolos de ácido tranexámico con el fin de dar estabilidad al coágulo, además de las plaquetoféresis administradas. Al siguiente día se solicitó una TAC abdominal (Figura 1), encontrándose nuevamente hemoperitoneo de 2000cc y un hematoma subcapsular hepático. Se decidió dejar ca-

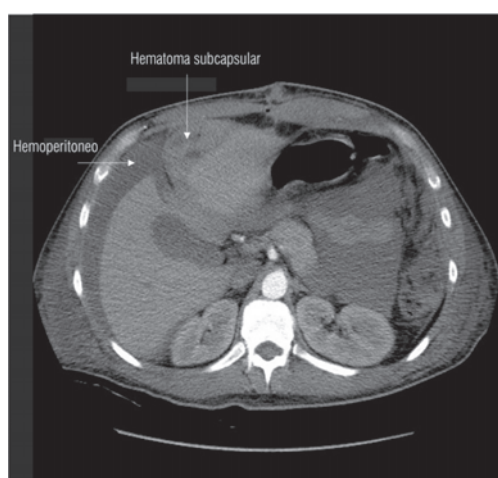


Figura 1. Hemoperitoneo y hematoma subcapsular hepático.

téter para drenaje y se midió la presión intra abdominal para guiar el drenaje del hemoperitoneo.

Se inició rituximab debido a la falta de respuesta terapéutica. Se consideró realizar técnica de inmunoadsorción pero como no está disponible en nuestro país, se realizó una junta de decisiones en la que se propone como último recurso la realización de plasmaféresis, las cuales se llevaron a cabo durante cuatro sesiones, con una mejoría progresiva hasta lograr un recuento plaquetario de 55.000/mm<sup>3</sup>, sin necesidad de más terapia transfusional con salida de la UCI (En la Figura 2 se relaciona el conteo plaquetario con los diversas intervenciones terapéuticas, observándose una mejoría significativa después de la plasmaféresis). Recibió manejo con vincristina cada 15 días por 9 dosis, se le da de alta 46 días después de su ingreso y a los 13 días después de la plasmaféresis. Al paciente se le realizó corrección quirúrgica de su fractura facial sin complicaciones. Tres meses después de su egreso del hospital el paciente continuó en manejo con terapia inmunosupresora (aziatoprina 50 mg x 2, danazol 200 mg x 2, rituximab y sexta dosis de vincristina). El recuento de plaquetas en la actualidad es de 442.000.

### Marco teórico

La púrpura trombocitopenica idiopática (PTI), es un desorden autoinmune en el que se presenta reducción del conteo de plaquetas, sangrado mucocutáneo y presencia de autoanticuerpos contra las plaquetas. En los adultos generalmente es crónica, su inicio puede ser insidioso, afecta más a las mujeres con una relación de 2:1 con respecto a los hombres y se puede clasificar en primaria o secundaria (1).

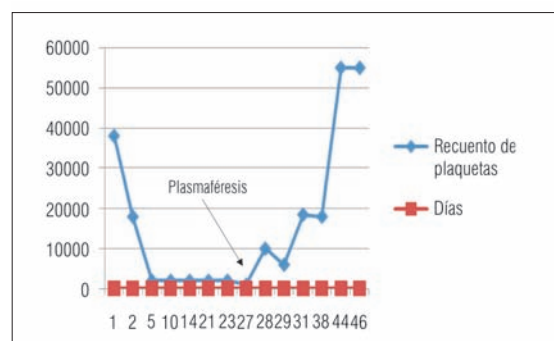


Figura 2. Relación conteo plaquetario vs. intervenciones terapéuticas. La flecha indica el día de iniciación de la plasmaféresis.

Las plaquetas con deficiencia genética en el complejo de la glucoproteína IIb/IIIa son ligadas por anticuerpos a las células presentadoras de antígenos, el antígeno que liga dichas plaquetas fue el primer elemento identificado para entender el daño en la PTI (1).

La destrucción de plaquetas por células presentadoras de antígenos puede generar una sucesión de neoantígenos, resultando en una producción suficiente de anticuerpos para causar trombocitopenia por destrucción plaquetaria (1).

El tratamiento establecido en la PTI está basado en las guías realizadas por la American Society of Hematology (ASH) y las guías del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (2). El objetivo del tratamiento primario es prevenir el sangrado y disminuir los efectos contrarios de la terapia, pero no corregir el conteo plaquetario. Las guías hacen énfasis en que únicamente los pacientes con conteo plaquetario por debajo de  $30.000 \text{ mm}^3$  y sangrado, requieren tratamiento y decisiones de manejo, que no están basadas únicamente en el conteo plaquetario si no que también dependen de la edad, el estilo de vida y otras condiciones médicas que incrementan el riesgo de sangrado. Se describen tres líneas de manejo aplicadas dependiendo de la severidad de la enfermedad (2).

La primera línea de tratamiento se realiza con corticosteroides: prednisona o prednisolona a dosis de  $1 \text{ mg/kg/día}$  por 3 a 6 semanas. Una respuesta a corto plazo ha sido observada en 60% de los pacientes y apenas 30% muestran respuesta tardías. Estudios retrospectivos han mostrado que tratamientos prolongados con esteroides (más de 2 meses) están asociados con el riesgo de complicaciones infecciosas fatales en los dos años siguientes a la fecha de diagnóstico de la PTI (2).

La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) es utilizada en pacientes con muy bajo conteo plaquetario (menos de  $20.000 \text{ mm}^3$ ) y sangrado severo. Es un tratamiento costoso, pero efectivo, que rápidamente eleva el conteo plaquetario en 80% de los pacientes tratados. La dosis es de  $1 \text{ g/kg/día}$  por dos días consecutivos. El efecto es transitorio y en las siguientes 3-4 semanas, posteriores al tratamiento el conteo plaquetario regresa nuevamente a los niveles pre-tratamiento. Estudios han sugerido que no hay diferencia entre la administración de corticoesteroides e IVIg en la prevención de la pro-

gresión de la PTI crónica. La IVIg es bien tolerada pero los efectos secundarios incluyen reacciones alérgicas, fiebre, falla renal, cefalea, meningitis aséptica y eventos tromboembólicos (2).

La segunda línea terapéutica es la esplenectomía, que fue propuesta hace más o menos 90 años como la acción terapéutica para la TPI y actualmente es considerada como el tratamiento más efectivo (y quizás el único curativo en 60%-80% de los casos). El bazo, juega un papel en la remoción de las plaquetas dañadas y contribuye a la deficiencia de las plaquetas circulantes. Los pacientes que son llevados a esplenectomía tienen un gran incremento en el riesgo de infección y mortalidad. Estos pacientes deben tener prevención profiláctica con vacuna conjugada polivalente para neumococo y *Haemophilus influenzae* (Hib) (2).

El tiempo óptimo para la realización de la esplenectomía no está bien establecido. Las guías de la ASH, proponen que la esplenectomía es apropiada cuando el conteo plaquetario se encuentra por debajo de  $30.000 \text{ mm}^3$ , después de 4 a 6 semanas de tratamiento médico. Algunos expertos sugieren que antes de la realización de la esplenectomía se debería realizar el aumento de las plaquetas ya sea con esteroides, IVIg o AntiD con el fin de disminuir el sangrado posoperatorio, ya que la tasa de complicaciones observadas en pacientes con recuentos plaquetarios menores de  $20.000 \text{ mm}^3$  es mayor que la observada en pacientes con conteos plaquetarios entre  $20.000 \text{ mm}^3$  y  $50.000 \text{ mm}^3$ . Esto sugiere que se debe mantener un conteo plaquetario mayor de  $20.000 \text{ mm}^3$  antes de la cirugía (2).

La PTI refractaria es definida como la persistencia de trombocitopenia después de un tratamiento inicial, incluyendo esplenectomía y la necesidad de un tratamiento activo para mantener un conteo plaquetario seguro. La mortalidad de los pacientes con PTI refractaria es alta, oscila entre 6% y 15%. La terapia de tercera línea incluye los siguientes medicamentos: dosis de esteroides altas e inmunosupresores. La meta de la terapia para la PTI refractaria es diferente para todos los pacientes, ya que la remisión en esta es mucho más baja y los riesgos y efectos adversos del tratamiento se contraponen con los riesgos del no tratamiento. Las guías de la ASH han establecido un conteo plaquetario entre  $30.000 \text{ mm}^3$  y  $50.000 \text{ mm}^3$  en pacientes con PTI refractaria y sin otros factores de riesgo





para proveer un margen suficiente de minimización de riesgo de sangrado espontáneo (2).

Los pacientes después de la esplenectomía, pueden responder al tratamiento de primera línea (esteroides, IVIg) sobre todo si estos tratamientos fueron efectivos antes de la esplenectomía. Altas dosis de dexametasona o metilprednisolona han demostrado efectos limitados en los pacientes con PTI crónica y no ha sido posible confirmar las respuestas sostenidas en todos los pacientes, las cuales únicamente se han logrado en casos esporádicos (2).

El rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico con poco efecto inmunosupresor que se une al antígeno transmembranario CD20, cuyo blanco son los linfocitos B y causa lisis celular (2,3). En pacientes con PTI ha sido asociado a la reducción de autoanticuerpos específicos relacionados con las plaquetas y a un incremento en el conteo plaquetario. Se administra en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>. Análisis retrospectivos han mostrado que en los casos de recaída después de una respuesta inicial, la reiniciación de rituximab induce una nueva respuesta, la cual es usualmente completa e igual o más durable que la primera; en vista de estos datos rituximab aparece como un agente terapéutico promisorio para los adultos con PTI refractaria (2).

El danazol fue introducido para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática en el año 1983. Es un esteroide sintético que se deriva de la etiniltestosterona, con propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas, que reduce de forma significativa los niveles de IgG, IgM e IgA. La dosis usual para la PTI es de 200 mg VO cuatro veces al día, durante mínimo 6 meses (2,4).

Azatioprina es el quimioterapéutico más común usado en pacientes con PTI refractaria. Se usa en dosis de 1 – 4 mg/kg/día por vía oral; bien tolerado, su inicio de acción es lento y el tratamiento se prolonga por más de 6 meses antes de considerar falla terapéutica (2).

La plasmaféresis es otra terapia que ha sido utilizadas en pacientes con PTI refractaria. Fue descrita inicialmente en 1914 por Abel y cols, quienes acuñaron el término a partir del griego *apairesos* (tomar por la fuerza). Durante este procedimiento se realiza una separación del plasma y los elementos

figurados de la sangre, ya sea por centrifugación o el uso de membranas. Se reemplaza el volumen retirado por plasma o albúmina, según lo requiera la patología y situación específica del paciente. La extracción de un volumen de plasma remueve aproximadamente 65% del componente intravascular (5). Se han descrito varios posibles mecanismos de acción. Así, en el caso de las microangiopatías trombóticas, tendría un papel fundamental la remoción de un autoanticuerpo tipo IgG, el cual inhibe la actividad de la metaloproteinasa ADAMTS-13, enzima que actuando sobre el factor de von Willebrand, reduce el tamaño de los multímeros de muy alto peso molecular que promueven la adhesión y agregación plaquetaria en la pared vascular. En otros pacientes, su efecto estaría dado por la extracción de anticuerpos IgG, que impedirían una adecuada localización de ADAMTS-13 sobre la superficie endotelial (5).

Schneider M, en la Universidad de Duesseldorf en Alemania, describe algunos buenos resultados con la plasmaféresis en PTI, explicados por la remoción de anticuerpos patógenos en el espacio intravascular. Otra razón del posible efecto beneficio de la plasmaféresis en la PTI, es que las plaquetas continuamente se están replicando como sucede con las células mucosas o las células de la piel, por lo que, en teoría, la remoción de anticuerpos antiplaquetarios podrían inducir una respuesta favorable (6).

En casos en los que la administración de IVIg no es posible, la plasmaféresis es la opción legítima para la terapia de los pacientes con PTI refractaria. Por otro lado, también ha sido utilizada como medida de tratamiento en pacientes VIH positivos con PTI crónica (7).

## Discusión

La PTI refractaria es definida como la persistencia de la trombocitopenia después de haber iniciado un tratamiento, incluyendo la esplenectomía, con el fin de evitar el sangrado que pueda comprometer la vida (2). El pronóstico de la PTI es bueno y la mortalidad es baja, pero esta se incrementa significativamente en el grupo de pacientes con PTI refractaria, acercándose a 15%, por lo cual es importante realizar tratamientos agresivos (2). El tratamiento para la PTI refractaria todavía es un dilema. Se han documentado diferentes tratamientos pero no existe evidencia acer-

ca de cual es el más acertado, sin embargo el tratamiento seleccionado debe llevarse a cabo observando la evolución del paciente (8).

A pesar de que la plasmaféresis, la cual ha sido utilizada en otros tipos de enfermedades autoinmunes con el fin de disminuir la concentración de anticuerpos en el plasma (7), no aparece en las líneas de manejo de las guías de la ASH y BCSH, decidimos utilizarla debido a la evolución refractaria y agresiva de la enfermedad, aunque desafortunadamente no contamos con la prueba para la detección de anticuerpos contra las plaquetas (MAIPA) (7).

En el caso reportado el manejo inicial fue realizado con las dos líneas de tratamiento propuestas por las guías de la ASH y BCSH (corticoides, IVIg, esplenectomía), sin encontrar mejoría del paciente; por el contrario, la trombocitopenia descendió hasta tener un conteo de 1000 mm<sup>3</sup> plaquetas luego de la esplenectomía y como complicación hemoperitoneo y un hematoma subcapsular hepático; con la instauración de la plasmaféresis (4 sesiones en total) se obtuvo un aumento inmediato y progresivo (ver Figura 2), siendo aparentemente el único tratamiento efectivo asociado a inmunosupresores (prednisona, azatioprina, danazol, rituximab, vincristina) para lograr un control adecuado de la enfermedad.

Se realizó una búsqueda sobre el manejo de la PTI refractaria con plasmaféresis, pero no se documentaron estudios con número de casos suficientes para desarrollar estudios clínicos controlados; solamente series no controladas con número pequeños de casos están disponibles para el análisis, por lo que el tratamiento está basado en la opinión de expertos y no sobre la experiencia de resultados clínicos (7). La literatura ha demostrado niveles de evidencia aplicables para el tratamiento con plasmaféresis en enfermedades hematológicas inmunes (7). En la PTI están reportados 9 casos en los cuales se utilizó la plasmaféresis como tratamiento, mostrando un nivel de evidencia V (serie de casos sin un grupo control publicados con la opinión de expertos), igualmente se ha visto que ha sido utilizada como medida de tratamiento en pacientes VIH positivos con PTI crónica (7).

En las últimas décadas se ha perfeccionado la técnica de la plasmaféresis, lo que sumado al conocimiento de las principales complicaciones ha permitido en la práctica clínica minimizar y prevenir los riesgos que

implica su utilización (5). En 2005 Masseau y cols, reportaron el caso de un paciente con PTI refractaria aguda que fue manejado con corticoides, IVIg y esplenectomía sin mejoría; por lo tanto decidieron utilizar la plasmaféresis obteniendo resultados inmediatos con el aumento de las plaquetas (9), similar al del presente reporte.

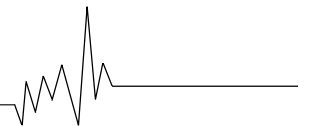
Entre las nuevas terapias en investigación aparece con resultados promisorios el uso de agonistas de los receptores de la trombopoyetina, así como el uso del factor VII recombinante activado en aquellos casos en los que la TPI amenaza la vida (2).

## Conclusiones

A pesar de haber pocos estudios publicados de plasmaféresis en TPI refractaria, creemos que la publicación de este caso es importante porque ilustra de manera objetiva la mejoría del paciente con trombocitopenia severa refractaria, en un cuadro altamente sospechoso de púrpura trombocitopénica idiopática o autoinmune, aportando información que pueda beneficiar a pacientes con esta muy rara presentación de la púrpura trombocitopénica, siendo tolerada de manera satisfactoria. La plasmaféresis en este caso, sugiere la posibilidad de que pueda ser instaurada antes de que aparezcan complicaciones hemorrágicas mortales o secuelas neurológicas devastadoras.

## Referencias

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: faltan páginas??.
2. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-56.
3. Godeau B, Porcher R, Fain J, Lefrere F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112(4): faltan páginas??.
4. Castillo D, López JC, González M. Hipertrofia del clítoris secundaria al uso del danazol. Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20(3): FALTAN PAGINAS??
5. Benítez C, Andresen M, Fariás G, et al. Uso de plasmaféresis en unidades de pacientes críticos. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1441-8.
6. Schneider M. Plasmapheresis: Indications and Techniques. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2000; 11: 315-24.
7. Baeyer Hans von. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7(1): 127-40.
8. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi Mujahid A, Terrell Deirdra R, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic púrpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004; 140:112-20.
9. Masseau A, Guitton C, Bretonnière C, Renard B, Villers D, Hamidou M. Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura. *Rev Méd Int* 2005; 26: 824-6.



## REPORTE DE CASO



# Falla respiratoria por tuberculosis. Caso clínico

## Respiratory failure caused by tuberculosis. A clinical case

Manuel Garay Fernández<sup>(1)</sup>

### Resumen

La tuberculosis miliar, aunque de presentación poco frecuente, constituye una causa de falla respiratoria tratable, resultante de la diseminación linfohematógena del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Su alta mortalidad genera la necesidad de establecer, de forma efectiva, estrategias diagnósticas y terapéuticas, teniendo presente que el retraso en el inicio de la terapia adecuada constituye la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. El aumento en la aparición de pacientes con estados de inmunosupresión (ej. VIH, medicamentos, desnutrición) ha inducido un cambio en la epidemiología de la TBC miliar. Conocer la enfermedad, así como los factores de riesgo asociados, las características clínicas y radiológicas, es necesario para lograr de forma oportuna el diagnóstico e inicio del tratamiento. Este caso clínico, en alusión al tema, busca ilustrar el comportamiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** falla respiratoria aguda, tuberculosis, ventilación mecánica.

### Abstract

The presentation of miliary tuberculosis is a rare but treatable cause of respiratory failure resulting from the lymphatic and hematologic spread of *Mycobacterium tuberculosis* bacillus. Its high mortality creates the need to provide effective diagnostic and therapeutic strategies, having in mind; the delay in the initiation of appropriate therapy is the leading cause of death in this patient group. The increase in the occurrence of states of patients with immune suppression (e. HIV, drugs, malnutrition) has induced a change in the epidemiology of miliary TB. Knowing the mind disease risk factors associated clinical and radiological features, it is necessary to achieve a timely diagnosis and initiation of treatment. This case in reference to the subject seeks to illustrate the behavior of disease.

**Key words:** Acute respiratory failure, tuberculosis, mechanical ventilation.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 51-57.**

En las últimas décadas se ha estimado la incidencia de la tuberculosis en el mundo en 8 millones de personas, con alta mortalidad, la cual se encuentra estimada en 2 millones de pacientes (1), con un aumento dramático en el número de casos, a pesar de los avances en relación con la terapia farmacológica. Ello obedece, en gran medida, al advenimiento de estados de inmunocompromiso como el VIH o el uso de terapias biológicas.

La falla respiratoria en relación con la tuberculosis, aunque poco frecuente, ha sido informada en la literatura mundial y presenta alto riesgo de mortalidad hospitalaria asociada, que en algunas de las series

descritas puede ascender a 60% (2), esto es dos veces mayor que los pacientes con neumonía y ventilación mecánica (3,4).

El retraso en el diagnóstico y, por consiguiente, en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, se han reconocido como las principales causas de muerte en este grupo de pacientes (5,6). Las razones por las cuales el tratamiento no logra iniciarse de forma oportuna incluyen: el incumplimiento en la búsqueda y el diagnóstico adecuado, con la interpretación errónea de la clínica y la radiología, cambios que son interpretados como neoplasias o neumonía, entre otras (7,8).

(1) Médico Internista. Fellow Neumología. Hospital Santa Clara. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: mandres80@hotmail.com

Recibido: 20/12/2008.

Aceptado: 10/01/2009.



Las razones más comunes para la admisión de pacientes con tuberculosis en la unidad de cuidado intensivo son el desarrollo de SDRA, falla orgánica múltiple y falla renal aguda (9); así mismo, los estudios clínicos informan acerca del curso crítico con requerimiento de UCI de pacientes con tuberculosis miliar y diagnóstico de VIH asociado (10).

En el trabajo publicado por R. Erbes y cols. (11) en 2006, que incluyó 58 pacientes de forma retrospectiva con tuberculosis e ingreso a la unidad de cuidado intensivo, con un puntaje de APACHE II promedio al ingreso de  $13,1 \pm 5,6$ , 37,9% de ellos requirieron ventilación mecánica. La mortalidad en UCI fue de 22,4% y los factores que se asociaron de forma independiente a este desenlace fueron insuficiencia renal aguda, necesidad de ventilación mecánica, pancreatitis crónica, sepsis, SDRA y neumonía nosocomial.

En 2008 Kim y cols, incluyeron 90 pacientes de forma retrospectiva con diagnóstico de tuberculosis y falla respiratoria, dividiendo su análisis en quienes presentaban TBC miliar (24 pacientes) y neumonía tuberculosa (66 pacientes). En el grupo de pacientes con neumonía tuberculosa la edad promedio fue mayor (68 años vs. 54 años para TBC miliar), así como mayor tiempo para la admisión e inicio de tratamiento antituberculoso; sin embargo, la diferencia en mortalidad no fue estadísticamente significativa (68,2 vs. 58,3%). En el análisis multivariado, se encontraron asociados a incremento en la mortalidad: la edad avanzada y la presencia de choque no relacionado con sepsis (OR 1,052 y 3,446 respectivamente) (12).

La tuberculosis puede causar SDRA y, en general, se produce en el contexto de enfermedad diseminada, como en el caso de la TBC miliar. Se han reportado en la literatura series de casos pequeñas, en las cuales se describe este comportamiento. En países donde la tuberculosis constituye un problema de salud pública, como en India, las series de casos más grandes, con doce años de seguimiento, incluyen sólo seis pacientes con dicha asociación (13). En la serie de casos publicada en 2005 por R. Agarwal y D. Gupta (14), de 187 pacientes con SDRA sólo 4,9% (9 pacientes) presentaron como causa TBC; el diagnóstico tuvo como pilares la correlación clínico-radiológica con confirmación mediante

fibrobroncoscopia y biopsia transbronquial en siete pacientes, con inicio empírico en todos los casos y desenlace favorable en la mayoría.

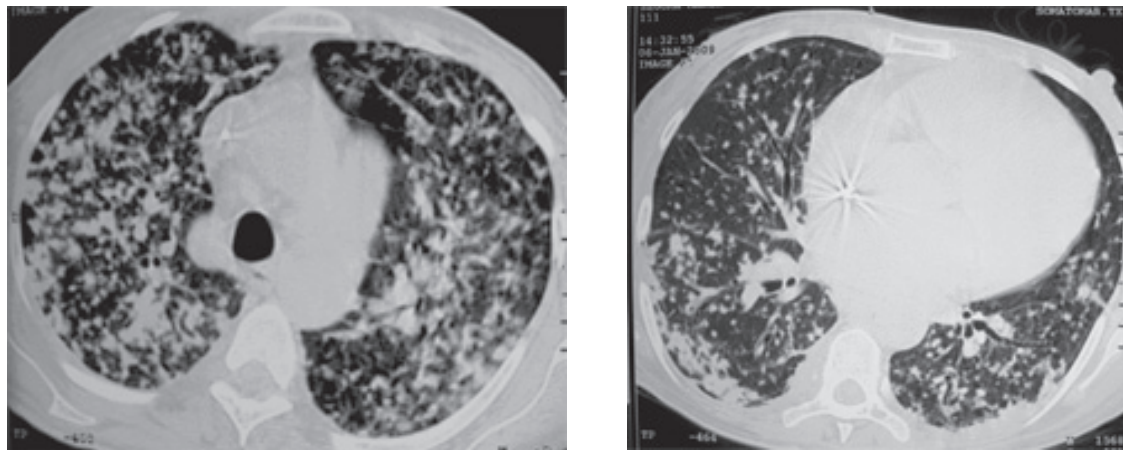
De la experiencia descrita en Colombia tienen gran importancia las diferentes publicaciones desarrolladas en el Hospital Santa Clara (15,16). Se ha descrito el comportamiento de nuestra población con esta patología, observando una edad promedio de 61 años, con presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en 33% de los pacientes (diabetes mellitus, uso crónico de esteroides, alcoholismo), haciendo énfasis en la relación existente entre el retraso en el inicio de la terapia y peores desenlaces.

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 52 años, quien ingresó al servicio de urgencias por deterioro de la clase funcional, asociado a dolor torácico de predominio en hemitórax izquierdo y moderada intensidad, irradiado a epigastrio, y edema en miembros inferiores, con múltiples hospitalizaciones por cuadro de falla cardíaca descompensada, con FEVI de 15%. Durante su estancia hospitalaria presentó signos de hipoperfusión e hipotensión, motivo por el cual requirió inicio de soporte inotrópico con dobutamina y noradrenalina, así como traslado a unidad de cuidado intermedio coronario. Presentó dolor precordial, descartándose evento coronario; la perfusión miocárdica con isonitritos más dipiridamol demostró cardiopatía isquémica dilatada, con severo compromiso de la función sistólica ventricular izquierda con FEVI de 19%, necrosis inferior y del ápex, sin evidencia de isquemia. Presentó evolución tórpida, falla cardíaca refractaria al manejo, persistió ascitis, edema y requerimiento de levosimendan por 24 horas. En Rx de tórax se observaron imágenes nodulares bilaterales, que se caracterizaron mediante TAC de tórax en la cual se observaron nódulos grandes de predominio aleatorio más engrosamiento septal (Figura 1), TAC de abdomen normal. Se realizó broncoscopia más lavado bronquial y broncoalveolar de segmento medial de lóbulo medio, el cual fue negativo en las tinciones de ZN GROCOT.

Después de 15 días presentó falla respiratoria hipoxémica, motivo por el cual requirió intubación orotraqueal, inicio de inotropía y trasladó a la UCI para manejo y estudio.





**Figura 1.** TAC de tórax. Opacidades parenquimatosas con patrón nodular de distribución aleatoria, mayores de 3 mm, con engrosamiento septal y áreas de vidrio esmerilado.

Como con antecedentes patológicos: falla cardíaca estadio D FEVI 19%, DM tipo 2, HTA e hipotiroidismo se encontraba tomando como medicación: enalapril, lovastatina, furosemida, levotiroxina.

En la valoración de ingreso a la unidad de cuidado intensivo se observó una paciente en malas condiciones, hipotrofia muscular, peso de 45 kg, FC: 108 por minuto TA: 80/41, Sat O<sub>2</sub>: 91%, ingurgitación yugular grado II, en el tórax se auscultó soplo sistólico en focos de la punta grado III/VI y estertores con tono grueso en ambos campos pulmonares; abdomen sin alteraciones. No se observaron adenomegalias.

Se solicitaron paraclínicos, cuadro hemático WBC 4840, Hb: 9,72, Hto: 29,52, Plt: 308.000, PT: 13,4/11,6, INR: 1,18 PTT: 28,9/25,6, BUN: 41, creatinina 0,74, fosfatasa alcalina: 355, LDH: 650, sodio: 131, potasio: 4,6, cloro: 102, PCR: 9,2, AST: 27, ALT: 19.

Con la evidencia radiológica se decidió iniciar cubrimiento antituberculoso, con esquema tetraconjugado, a la espera de realización de biopsia pulmonar abierta.

Se realizó cateterismo cardíaco en el cual se documentó coronarias sin lesiones, FEVI 25%, función sistólica con compromiso severo e hipertensión pulmonar moderada.

Presentó deterioro severo de la oxigenación con PAFI de 90, razón por la cual se limita la realización de biopsia pulmonar. Presenta empeoramiento hemodinámico y fallece 72 horas después de su ingreso.

Se realizó estudio post mortem tomando muestras de tejido hepático y pulmonar, mediante punción por trucut, observando en las tinciones de H-E la presencia de granulomas y pseudogranulomas, así como membrana hialina (Figura 2) y bacilos ácido-alcohol resistentes a la tinción de ZN (Figura 3).

## Discusión

Una vez es inhalado el *Mycobacterium tuberculosis*, se localiza en los pulmones, allí una serie de eventos de carácter inmunológico conducen a tres posibles desenlaces: la erradicación, la infección primaria o la infección latente. La tuberculosis aguda puede surgir como una enfermedad primaria, o de reactivación latente. La infección primaria en la mayoría de los pacientes es asintomática o leve. La enfermedad sintomática aguda que requiere atención médica se desarrolla en solo 3% a 10% (17). La tuberculosis latente afecta un tercio de la población mundial y todos ellos están expuestos, por consiguiente, a los riesgos de reactivación y enfermedad aguda.

Para que se presente la TBC miliar es necesario el compromiso por diseminación linfohematógena desde un foco pulmonar o extrapulmonar y embolización al lecho vascular hacia diferentes órganos (18).

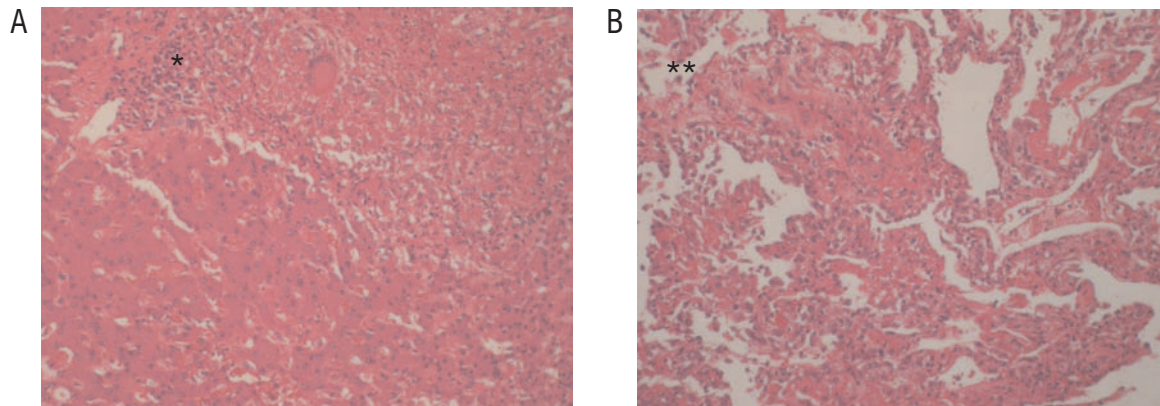
Inicialmente pequeñas gotas de 1-5 micras, que contienen el bacilo tuberculoso, logran llegar al alveolo; alrededor de 70% de los pacientes expuestos permanecen no infectados, pero los restantes (30%) desarrollan primoinfección y de ellos 90% permane-

cerán como TBC latente, en tanto que 10% desarrollarán TBC progresiva primaria; desde esta fase la diseminación de tipo hematógeno o linfática puede desencadenar en el desarrollo de TBC miliar (Figura 4).

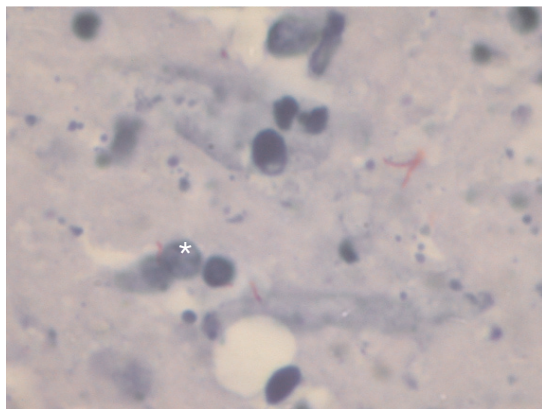
Las personas con infección tuberculosa latente tienen 10% de riesgo de reactivación de la infección, dando lugar a la tuberculosis post-primaria. La mitad de las reactivaciones se produce durante los dos primeros años de la infección primaria, pero por el contrario, en individuos infectados por el VIH con infección tuberculosa latente, el riesgo de reactivación es muy alto (aproximadamente 10% / año). La reinfección tiene un papel relevante en zonas donde la incidencia de tuberculosis es alta.

Desde el punto de vista de inmunopatogénesis de la tuberculosis miliar, en la mayoría de los pacientes, el macrófago alveolar cumple una función eficiente mediante mecanismos microbicidas, que incluyen producción de NO y factor de necrosis tumoral alfa, que promueven la destrucción de la micobacteria y el control de la infección, además de inducir la activación y orientación de la respuesta adaptativa a través del reclutamiento de linfocitos T al sitio de lesión, con producción de citocinas y quimocinas (18).

Dependiendo de la «puerta de entrada» a través de la cual la micobacteria establezca contacto con el sistema inmune, se desencadenará un tipo de respuesta diferente, es así como la captura de micobacterias por receptores de la fracción cristalizable de las



**Figura 2.** Tinciones de H-E. 10x. 2A Parénquima hepático con presencia de células gigantes multinucleadas y granulomas (\*). 2B Parénquima pulmonar con evidencia de pseudogranulomas (\*\*), con presencia de membrana hialina (+). Cortesía Dra. Paulina Ojeda. Servicio de Patología Hospital Santa Clara.

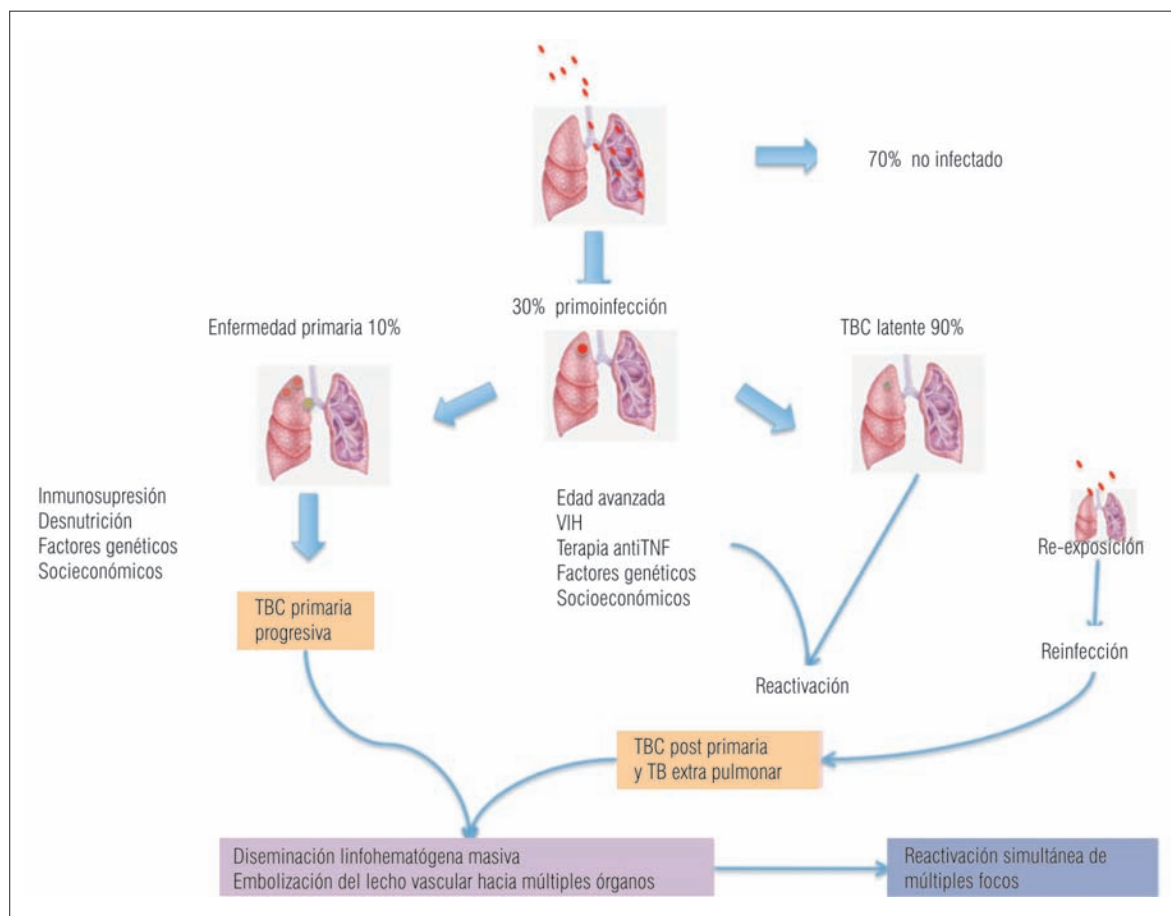


**Figura 3.** Tinción de ZN. Se observa la presencia de BAAR en el parénquima pulmonar (\*). Cortesía Dra. Paulina Ojeda. Servicio de Patología Hospital Santa Clara.

inmunoglobulinas (FcRs) y receptores tipo peaje (TLR), estimula los mecanismos microbicidas descritos. Sin embargo, el estímulo a través de receptores para el complemento (CRs) trae como resultado desaceleración en la respuesta, permitiendo la supervivencia del germen.

Algunos componentes de la micobacteria como la lipoarabinomano (LAM), lipoproteína de 19kDa y glucoproteínas, al unirse al receptor tipo peaje 2 (TLR2) de los macrófagos alveolares inducen la producción de moléculas como interleucina-1 (IL-1), TNF-alfa y NO que activan señales intracelulares para la producción de proteínas involucradas en la respuesta inmune.





**Figura 4.** Patogenia de la infección tuberculosa.

Tomado y adaptado de *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 415–30.

La respuesta inmune adquirida en respuesta a *Mycobacterium tuberculosis* se da a expensas de la activación de linfocitos T (CD4+, CD8+, Id, CD4-/CD8-), que en respuesta de macrófagos infectados estimulan a linfocitos T CD4+ ayudadores Th1, dando como resultado la producción abundante de IFN-gamma; éste, a su vez activa la producción de IL1, TNF-alfa, y NO, los cuales promueven la destrucción de la micobacteria.

Por otro lado, la respuesta Th2 (con producción de IL4, IL 10), favorece la infección por parte de *Mycobacterium tuberculosis*, dada la capacidad de estas citocinas en inhibir las propiedades microbicidas del macrófago, dentro de las que se encuentra la inhibición de la presentación de antígenos microbianos a los linfocitos CD4+.

En aquellos pacientes en quienes a pesar de estar expuestos a *M. tuberculosis* no desarrollan infección,

la respuesta de linfocitos T Th1 se encuentra favorecida por IL-2 e IL-8, producidas por macrófagos y células dendríticas infectadas por la micobacteria. Estas citocinas estimulan la expresión en la superficie celular de moléculas de coestimulación de linfocitos T, como B7-1 B7-2 (CD80 – CD86 respectivamente), las cuales inducen la producción de IFN-gamma necesario para la destrucción de la micobacteria, por parte de los linfocitos T CD4.

### Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis miliar pueden ser inespecíficas, pero en la mayoría de los casos se ha descrito la presencia de fiebre, pérdida de peso y apetito, junto con tos de varias semanas de evolución (16). Especialmente en pacientes con avanzada edad la progresión de la enfermedad puede simular la presencia de otras patologías de tipo neoplásico, como el carcinoma metastático. La TBC

miliar en las primeras series de casos estuvo descrita mediante los hallazgos en autopsia, sin embargo el uso cada vez más frecuente de las imágenes de TAC de alta resolución, para la valoración de los cambios en el parénquima pulmonar, ha permitido el diagnóstico en pacientes vivos. Algunos factores se han descrito como de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad, los de mayor relevancia son: la desnutrición, la infección por VIH, el alcoholismo, la diabetes mellitus, la falla renal crónica, el transplante de órgano sólido, el uso de corticoesteroides y las drogas inmunomoduladoras, entre otros.

Estudios realizados a partir de autopsias han definido algunos de los hallazgos clínicos más relevantes en particular: fiebre (93%), pérdida de peso (85%), sudores nocturnos (79%), disnea (64%), tos (82%), anomalías en la valoración de tórax (57%-72%), y en menos de 10% de los pacientes esplenomegalia y hepatomegalia (19).

El compromiso miliar se ha descrito en múltiples órganos, uno de ellos es el sistema nervioso central: el compromiso por meningitis tuberculosa puede estar presente en 10%-30% de los pacientes al momento de la valoración clínica y la presencia de tubérculos coroideos al fondo de ojo representa una de las claves diagnósticas.

En el paciente con VIH han de tenerse algunas consideraciones. La presentación de tuberculosis en estadios tempranos de VIH (CD 4 > 500 cel) es similar a la observada en pacientes inmunocompetentes (20); al progresar la infección por VIH (CD4 < 200 cel), se observa con mayor frecuencia la forma de presentación diseminada. El compromiso cutáneo por tuberculosis puede ser más frecuente en pacientes con VIH con recuentos de CD4 menores de 100 células. De forma característica las lesiones en piel se presentan en poco número y son de apariencia papular o vesículo-papular (21).

Otra causa de cambio en la evolución de la enfermedad es el síndrome de reconstitución inmune, el cual implica un empeoramiento paradójico del daño producido por la enfermedad; aunque ocasionalmente ha sido descrita en pacientes VIH negativos, ha sido reportada hasta en 32%-36% de los pacientes con VIH e inicio de terapia antirretroviral altamente efectiva. Las manifestaciones pueden variar desde una reacción caracterizada por fiebre, aparición o cambios en las adenomegalias, aparición o empeoramiento

de las opacidades parenquimatosas, serositis y alteraciones dermatológicas, hasta el desarrollo de falla renal aguda o SDRA (22).

En cuanto a las manifestaciones radiológicas en aquellos pacientes con falla respiratoria y tuberculosis, en el estudio propuesto por Choi y cols., el análisis de las imágenes de radiografía de tórax demostró la presencia de lesiones pequeñas, nodulares, difusas, asociadas a opacidades parenquimatosas (consolidación) y/o vidrio esmerilado. En la valoración del parénquima pulmonar con tomografía de alta resolución, los patrones más frecuentes son la presencia de patrón micronodular de distribución cetrilobulillar, así como árbol en gemación acompañado de áreas de vidrio esmerilado (23).

## Conclusiones

En países como el nuestro, donde la tuberculosis se presenta de forma frecuente, en pacientes con SDRA de etiología no clara o falla respiratoria, donde las características clínicas y radiológicas sugieran la tuberculosis como la causa desencadenante, los medicamentos antituberculosos deben iniciarse de forma empírica y rápida, haciendo de forma sistemática la búsqueda de la comprobación microbiológica.

El inicio oportuno de la terapia antituberculosa, en pacientes con falla respiratoria, constituye la principal meta en aquellos críticamente enfermos, donde la mortalidad por compromiso de origen infeccioso puede ser modificada con el inicio de la terapia adecuada.

El conocimiento de la enfermedad, así como la sospecha clínica y el mantenimiento de la incertidumbre diagnóstica, constituyen la base para incluir dentro de los diagnósticos diferenciales a la TBC miliar, en aquellos pacientes que presentan falla respiratoria de origen no claro o con alteraciones radiológicas que así lo justifiquen.

## Bibliografía

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
2. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of co-morbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998; 114: 1244-52.
3. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.





4. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 867-72.
5. Zahar JR, Azoulay E, Klement E, et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 513-20.
6. Mathur P, Sacks L, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals. *Arch Intern Med* 1994; 154: 306-10.
7. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest* 1985; 87: 770-4.
8. Barnes PF, Leedom JM, Chan LS, et al. Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 1988; 158: 366-71.
9. Lintin SN, Isaac PA. Miliary tuberculosis presenting as adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988; 14: 672-4.
10. Sydow M, Schauer A, Crozier TA, Burchardi H. Multiple organ failure in generalized disseminated tuberculosis. *Respir Med* 1992; 86: 517-9.
11. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J* 2006; 27: 1223-8.
12. Kim YJ, Park KM, Jeong E, Na JO, Oh YM, Lee SD, et al. Shim Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2008; 32: 1625-30.
13. Mohan A, Sharma SK, Pande JN (1996) Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in miliary tuberculosis: a twelve-year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 38: 157-62.
14. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Experience with ARDS caused by tuberculosis in a respiratory intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1284-7.
15. Dueñas C, Ortega J, Ojeda P. Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y TBC miliar. *Acta médica Colombiana*. 1994; 19: 9-14.
16. Ortiz G, Vivas M, Awad C, Martínez C, Hincapié G. Deterioro funcional respiratorio al iniciar el tratamiento de la tuberculosis miliar. Resumen sexto congreso Nacional de medicina interna. Cartagena de Indias. Colombia, 1998.
17. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 149-59.
18. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 415-30.
19. Chapman C, Whorton C. Acute generalized miliary tuberculosis in adults: a clinico-pathologic study based on sixty-three cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med* 1946; 235: 239-48.
20. Sharma SK, Mohan A. Co-infection of human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis: Indian perspective. *Indian J Tuberc* 2004; 51: 5-16.
21. Daikos GL, Uttamchandani RB, Tuda C, et al. Disseminated miliary tuberculosis of the skin in patients with AIDS: report of four cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 205-8.
22. Goldsack NR, Allen S, Lipman MC. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 337-8.
23. Dongil C, Kyung Soo L, Gee Young S, Tae Sung K. Pulmonary Tuberculosis Presenting as Acute Respiratory Failure: Radiologic Findings. *Thor Breast Imaging* 1999; 23: 107-13.





# Isquemia miocárdica secundaria a intoxicación con monóxido de carbono: reporte de caso

## Myocardial ischemia secondary to carbon monoxide poisoning: a case report

Claudia P. Martínez R.<sup>(1)</sup>; Pilar J. Acosta G.<sup>(2)</sup>.

### Resumen

La intoxicación con monóxido de carbono y las secuelas de la misma han sido bien descritas en la literatura. Es un gas que se encuentra en el ambiente, y es considerado un problema de salud pública por los severos efectos clínicos y la proporción de muertes secundarias a la exposición.

Los órganos que principalmente se afectan son cerebro y corazón, dada su mayor dependencia por el oxígeno. Las manifestaciones cardiacas descritas van desde arritmias hasta cambios isquémicos demostrados por alteraciones electrocardiográficas y aumento de los marcadores de injuria miocárdica. El siguiente es un reporte de caso que describe la cardiotoxicidad del monóxido de carbono en un niño de cuatro años de edad. También se discute la fisiopatología de la intoxicación por monóxido de carbono.

**Palabras clave:** intoxicación, monóxido de carbono, isquemia miocárdica, cardiotoxicidad.

### Abstract

Carbon monoxide poisoning and its consequences have been very well described in literature. It is a gas in the environment, and it is a public health problem due to the severe clinic effects and the death rate by exposure.

The main affected organs are the brain and the heart, since they depend more on the oxygen. The heart signs described a range from heart arrhythmia to ischemic changes shown in the electrocardiographic alterations and the rise of the myocardium injury markers. The following is a case report that describes the cardio-poisoning of the carbon monoxide in a four-year-old child. There is also a discussion about the physiopathology of the carbon monoxide poisoning.

**Key words:** poisoning, carbon monoxide, cardiotoxicity, myocardial ischemia.

(1) Residente IV año, Jefe de Residentes, Programa Medicina de Emergencias Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

(2) Médica Especialista en Toxicología Clínica Universidad del Rosario, docente de Toxicología pre y postgrado Universidad del Rosario. Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:  
pilarjulietta@gmail.com

Recibido: 10/01/2009.  
Aceptado: 22/01/2009.

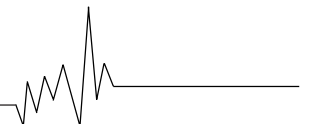
**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 58-61.**

### Introducción

El monóxido de carbono es un gas no irritante, incoloro, inodoro, insaboro, que ha cobrado múltiples víctimas anualmente; en los Estados Unidos se estiman 3800 muertes anuales por esta causa (1). La incidencia de intoxicación en niños es de aproximadamente 15% a 30% de todos los casos y supone de 3,6 a 9,4% de todas las intoxicaciones infantiles,

con una mortalidad entre 58,2% a 75% (2,3); sin embargo, en Colombia no tenemos estadísticas que muestren la mortalidad por este gas.

En cuanto a las complicaciones neurológicas y cardíacas, el compromiso miocárdico se describió por primera vez por Klebs (4,5) en el año 1865, cuando describió hemorragias puntiformes difusas en el endocardio y en los músculos papilares de pacientes con intoxicación por monóxido de carbono.





El siguiente es un caso de un paciente de cuatro años con lesión miocárdica secundaria a intoxicación por monóxido de carbono. Se discutirá brevemente la fisiopatología y los efectos en cada órgano de la intoxicación por monóxido de carbono.

### Reporte de caso

Paciente masculino de cuatro años de edad, que ingresa al servicio de urgencias de nuestra institución procedente de institución de segundo nivel para manejo por el servicio de toxicología y pediatría.

El paciente, su hermano menor y su madre son encontrados por una vecina en la habitación que ocupaban, en estado de inconciencia; son llevados inmediatamente a la institución más cercana, donde realizan maniobras de reanimación siendo fallidas en el hermano menor, quien finalmente fallece, la madre es estabilizada e ingresada a la unidad de cuidados intensivos de esa institución y el niño de cuatro años es remitido a nuestra institución, luego de estabilizarlo.

Ingresa en buen estado general sin signos de dificultad respiratoria con TA: 98/55, FC: 112 por minuto, FR: 22 por minuto, T: 36,5°C, SaO<sub>2</sub>: 21%, FiO<sub>2</sub>: 96%; pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, ruidos respiratorios sin sobregregados pulmonares, examen neurológico

normal. Trae paraclínicos de lugar de remisión que reportan: hemograma con leucocitosis de 24.400 y neutrofilia de 69%, glucemia de 72 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, BUN 26,4 mg/dl, sodio 136 mmol/L, potasio 5,1 mmol/L, cloro 111 mmol/L, gases arteriales con: pH: 7,4, PCO<sub>2</sub>: 24,4, PO<sub>2</sub>: 59,5, HCO<sub>3</sub>: 14,8, COHb: 26,3%; exámenes compatibles con intoxicación por monóxido de carbono; se hospitaliza al paciente, se inicia oxígeno por ventury a 50%, líquidos de mantenimiento y observación. En la evolución del día siguiente, se encuentra a la auscultación los ruidos cardiacos arrítmicos, por lo que se toma electrocardiograma que demuestra arritmia sinusal, con episodios de bradicardia extrema hasta de 35 latidos por minuto (Figura 1).

Se traslada paciente a la unidad de cuidados intermedios pediátricos, se monitoriza, se continúa manejo con oxígeno por ventury a 50% y se solicitan marcadores de injuria miocárdica los cuales fueron: CPK-total: 1.469 U/L, CPK-MB: 77 U/L y Troponina T: 0,25 ng/ml (positiva > 0,1 ng/ml) ; compatibles con isquemia miocárdica. Se solicita ecocardiograma que muestra: FE: 65%, movimientos anormales del septum interventricular, extrasístoles supraventriculares ocasionales; en conjunto con el servicio de cardiología pediátrica se inicia captopril 6,25 mg cada 8 horas. El paciente con este manejo persiste

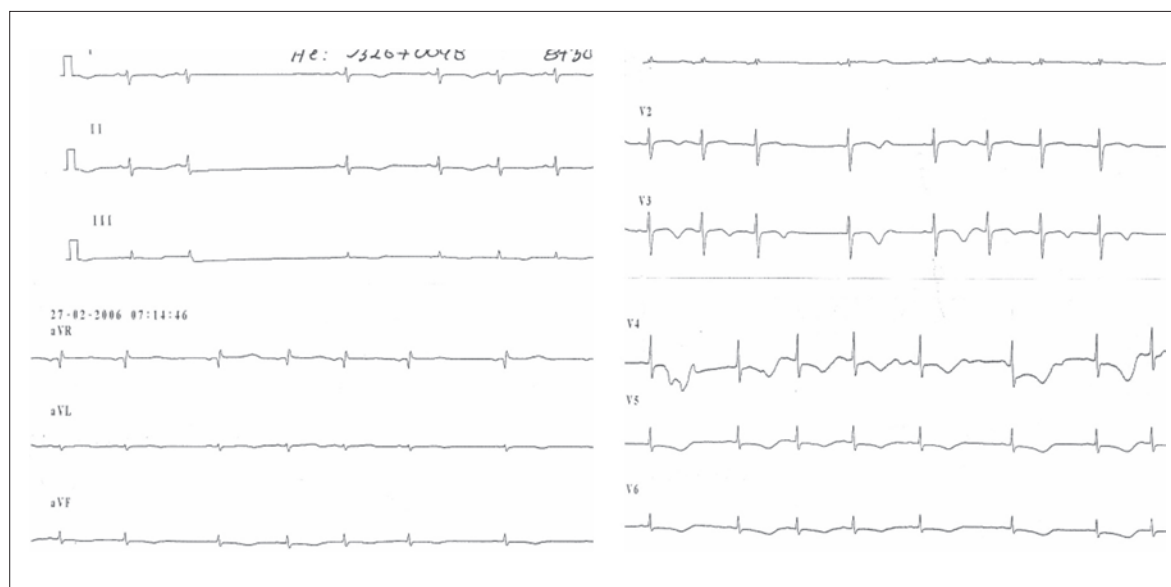


Figura 1. Arritmia sinusal. Se evidencia bradicardia extrema de 35 por minuto.





arrítmico pero sin compromiso hemodinámico, se le realizan marcadores de injuria miocárdica de control con disminución de los mismos, EKG control que evidencia taquicardia sinusal con bloqueo incompleto de rama derecha y leve crecimiento ventricular izquierdo, ecocardiograma control al séptimo día de hospitalización que evidencia: FE: 57% y movimientos anormales del septum interventricular; por riesgos de arritmia cardíaca se inicia metoprolol 12,5 mg cada 12 horas. Permanece en la unidad de cuidados intermedios 6 días y por evolución satisfactoria, con resolución de arritmia cardíaca, se traslada a hospitalización, donde permanece un día y es dado de alta con fórmula de captopril 12,5 mg cada 12 horas, metoprolol 12,5 mg cada 12 horas, reposo, recomendaciones y signos de alarma.

El paciente fue citado a control pero no asistió.

Al parecer la fuente del monóxido fue una hornilla que no fue apagada del todo y continuó el proceso de combustión.

### Discusión

El monóxido de carbono es un gas no irritante, insípido, incoloro, inodoro, capaz de causar la muerte sin que las víctimas se den cuenta por lo que también es conocido como el «asesino silencioso».

Las fuentes exógenas de monóxido incluyen exostos de vehículos, sistemas de calefacción en mal estado, uso inapropiado de estufas de carbón o madera e inhalación de humo (1).

Este gas tiene alta afinidad por todas las globinas, principalmente la hemoglobina y la mioglobina, pero también se une a citocromos de las enzimas respiratorias mitocondriales. La característica más importante es la capacidad de unirse a la hemoglobina, ya que su afinidad puede ser hasta 250 veces más por el monóxido que por el oxígeno; como consecuencia de esto, el oxígeno es desplazado y se produce hipoxia celular, que es directamente proporcional a la injuria que se produce en el miocardio, incrementándose así el gasto cardíaco y el flujo coronario, con el subsecuente aumento en la producción de ácido láctico en el miocardio, lo que sugiere que el aumento de flujo coronario es un mecanismo que no alcanza a compensar el incremento de las demandas miocárdicas que se producen en la intoxicación por

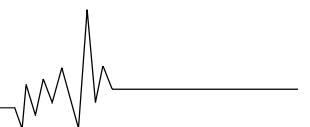
monóxido de carbono. Esta inadecuada distribución del flujo sanguíneo produce hipoperfusión en el miocardio y muerte celular (6,7).

Otro mecanismo que se ha propuesto es la lesión directa del monóxido de carbono a la célula miocárdica; *in vitro* se ha evidenciado que se produce alteración del crecimiento y muerte celular por daño mitocondrial, cuando se expone la célula a altas concentraciones de monóxido de carbono (5). Los efectos cardíacos de la intoxicación por monóxido de carbono han sido descritos inicialmente en modelos animales expuestos a monóxido de carbono, con niveles de carboxihemoglobina entre 21% y 25%, sin embargo, los casos reportados en la literatura en humanos demuestran injuria miocárdica con niveles de carboxihemoglobina desde 6% (8,9).

La cardiotoxicidad de la intoxicación por monóxido de carbono (CO), se ha observado en pacientes con enfermedad arterial coronaria previa, así como en pacientes sanos (5) y puede manifestarse como isquemia (alteraciones en el segmento ST, cambios en la onda T, elevación de marcadores de injuria miocárdica), disfunción miocárdica, arritmias cardíacas (taquicardia sinusal, fibrilación auricular, bloqueos) y/o choque cardiogénico con requerimiento de soporte inotrópico (8,10); cambios que son reversibles si se manejan adecuadamente.

Los síntomas iniciales de la intoxicación por monóxido de carbono son inespecíficos y la severidad va desde leve a severo con coma, depresión respiratoria e hipotensión. En pacientes con prolongada o severa exposición a monóxido de carbono se presenta coma, confusión, convulsiones, síncope y muerte. Los síntomas iniciales como cefalea, mareo, náusea, vómito y malestar general pueden semejar un cuadro viral, de tal forma que en un paciente pediátrico puede ser difícil de reconocer. Los niños tienen mayor riesgo de lesión luego de la exposición al monóxido de carbono debido a la alta frecuencia respiratoria, elevado metabolismo de oxígeno e inmadurez del sistema nervioso central. Después de la recuperación de la intoxicación aguda pueden presentarse síntomas neurológicos tardíos o psiquiátricos, pero estos cuadros son más frecuentes en los adultos (1,11).

Entre los cambios cardio-circulatorios que ocurren luego de la exposición al monóxido de carbono; la





taquicardia es el hallazgo más común, la cual se considera una respuesta compensatoria a la hipoxia sistémica. En el examen físico puede encontrarse bradicardia o cambios en el pulso, indicativos de alteraciones del ritmo, que pueden evidenciarse en el electrocardiograma como arritmias supraventriculares (taquicardia sinusal, fibrilación auricular, complejos auriculares prematuros) o ventriculares (complejos ventriculares prematuros). Otro cambio que puede observarse es alteración en la repolarización (5,12)

La isquemia miocárdica sugeriría iniciar tratamiento con oxígeno hiperbárico, sin embargo, no hay evidencia en la literatura, que indique que los pacientes se beneficien más de éste tratamiento y está descrito que el buen manejo con oxígeno es suficiente (12,13); lo que no sucede en los pacientes que presentan cardiotoxicidad y síntomas neurológicos, los cuales serán candidatos absolutos para iniciar manejo con oxígeno hiperbárico.

### Conclusión

Las complicaciones miocárdicas y a nivel del sistema nervioso central son evidenciadas en los casos de intoxicación severa con monóxido de carbono, tanto en adultos como en niños. Se han descrito disfunción miocárdica, arritmias e isquemia miocárdicas como consecuencia de intoxicación por monóxido de carbono, lo que sustenta la necesidad

de vigilar y sospechar la presencia de complicaciones en pacientes que ingresan al servicio de urgencias por esta causa. El diagnóstico oportuno de la complicación miocárdica en este paciente, permitió que se iniciara el manejo adecuado, obteniendo una evolución satisfactoria y un buen pronóstico.

### Referencias

1. Cookun Y, Ayten Y, Ahmet A, Bilal Y, Ener D. Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *Turkish J Pediatr* 2008; 50: 235-241.
2. Kales AN, Christiani DC. Acute Chemical Emergencies. *N Engl J Med*. 2004; 350: 800-8.
3. Zaragozania JF, Estupiñáa CF, Espatoleroa PA. Intoxicación por monóxido de carbono. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 587-90.
4. Ebisuno S, Yasuno M, Yamada Y, et al. Myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning: case report. *Angiology* 1986; 37: 621-4.
5. Gandini C, Castoldi A, Candura S, Locatelli C, Butera R, Priori S et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *Clin Toxicol* 2001; 39: 35-44.
6. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 2001; 39: 45-51.
7. Gemelli F, Cattani R. Carbon monoxide poisoning in childhood. *BMJ* 1985; 291: 1197.
8. Preziosi TJ, Lindenberg R, Levy D, et al. An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposures to high and low concentrations of carbon monoxide. *Ann NY Acad Sci* 1970; 174: 369-84.
9. Erickson H, Buckhold D. Coronary blood flow and myocardial function during exposure to 100 ppm carbon monoxide. *Physiologist* 1972; 15: 128.
10. Marius-Nunez A. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990; 97: 491-4.
11. Kao LW. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin N Am* 2005; 89: 1161-94.
12. Satran D, Henry CR. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JACC* 2005; 45: 1513-6.
13. Gunn JD, Carter JD. Cardiotoxicity in pediatric carbon monoxide poisoning: a case Report. *Clin Ped Emerg Med* 2005; 6: 253-6.





# Protocolo de ventilación de alta frecuencia para niños después del periodo neonatal

## High-frequency ventilation protocol for children after the neonatal period

Mauricio Fernández L.<sup>(1)</sup>; Jaime Fernández S.<sup>(2)</sup>

### Resumen

Este artículo no es una revisión acerca de la ventilación de alta frecuencia, sino una guía práctica para la utilización de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) después del período neonatal. La ventilación de alta frecuencia cada vez se utiliza más frecuentemente y en forma más temprana en los niños con falla respiratoria. A diferencia de la ventilación convencional, en VAFO los parámetros para mejorar la ventilación y la oxigenación se pueden ajustar en forma independiente. La VAFO exige un monitoreo de gases y radiológico muy estrecho. El destete desde este tipo de ventilación usualmente se hace a ventilación de alta frecuencia. Existen pocas contraindicaciones para el uso de la VAFO.

**Palabras clave:** ventilación, ventilación de alta frecuencia, niños, protocolo.

### Abstract

This paper is not a review of high-frequency ventilation, but a practical guideline for the utilization of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) after the neonatal period. The use of high-frequency ventilation in children with respiratory failure has increased steadily. Likewise, it is being implemented earlier in the course of the illness. Unlike conventional ventilation, HFOV allows independent adjustment of parameters in order to improve ventilation and oxygenation. HFOV demands close gasometrical and radiological monitoring. Weaning from this type of ventilation is usually done to high-frequency ventilation. There are few contraindications for HFOV.

**Key words:** ventilation, high-frequency ventilation, children, guideline.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 62-64.**

### Indicaciones

1. Falla respiratoria hipoxémica en ventilación mecánica convencional que requiera presiones medias de la vía aérea mayores a 15 cm H<sub>2</sub>O, en dos muestras de gases arteriales con 6 horas de diferencia.
2. Paciente en ventilación mecánica convencional con índice de oxigenación mayor a 18.
3. Presencia de fístula broncopleurales de alto débito.
4. Síndrome de escape aéreo, como enfisema intersticial.

Índice de oxigenación = presión media de la vía aérea x FiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub>  
(FiO<sub>2</sub> en porcentaje y PaO<sub>2</sub> en mm Hg.)

Presión media de la vía aérea = [(PIP x TI) + (PEEP x TE)]/TI + TE

(PIP: presión inspiratoria pico; TI: tiempo inspiratorio; PEEP: presión positiva al final de la espiración; TE: tiempo espiratorio).

El paciente al que se le va a iniciar ventilación de alta frecuencia debe tener catéter venoso central para monitoreo continuo de PVC, catéter arterial para monitoreo de presión arterial invasiva y toma frecuente de gases arteriales.

Antes de iniciar la ventilación de alta frecuencia:

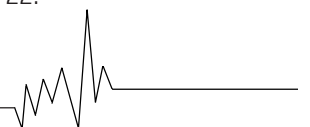
1. Asegurarse que el paciente tenga una buena precarga. PVC mínimo entre 10 y 12 cm H<sub>2</sub>O.
2. Adecuada sedación y analgesia. Ramsay mayor a cuatro o escala Comfort de 17 a 22.

(1) Pediatra Intensivista, Hospital Pablo Tobón Uribe - Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

(2) Pediatra Intensivista, Fundación Cardio-infantil, Bogotá DC., Colombia.

Correspondencia:  
mauriciof@une.net.co

Recibido: 16/01/2009.  
Aceptado: 01/02/2009.





3. Se usará relajante muscular en bolos o en infusión.

4. Aspiración muy buena del tubo orotraqueal, colocando sistema de succión cerrado.

5. Asegurar que el ventilador de alta frecuencia esté calibrado. Hacer las dos calibraciones que exige el aparato y cuyas instrucciones están pegadas en el aparato (esto para el Sensormedics 3100A).

6. Previo al inicio de la ventilación y durante la ventilación de alta frecuencia verificar que el pistón esté centrado, especialmente cuando se modifiquen parámetros (esto también para el Sensormedics 3100A). De la misma manera, calibrar el sensor de flujo antes de conectar al paciente (Modelo SLE 5000).

#### Parámetros iniciales

1. Oxígeno:  $FiO_2$  100%

2. Presión media de la vía aérea: iniciar con 2 a 4 mm Hg por encima de la que tenía en ventilación convencional. La presión se podrá ir aumentando en uno o dos mm Hg hasta alcanzar un volumen pulmonar adecuado: diafragma en T8-T9. El objetivo es disminuir la  $FiO_2$  a 60%, con una saturación de 88%-90% o una  $PaO_2$  mayor a 60.

En caso de tener síndrome de escape aéreo inicie con la misma presión media que tenía con la ventilación convencional.

3. Flujo: se deja en 20 litros. Se aumenta a 30 litros para los pacientes que pesen entre 30 y 40 kilos. Para pacientes de más de 40 kilos se requiere usar modelos de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) diseñados para este tipo de pacientes (Vgr Sensormedics 3100 B).

4. Frecuencia: según el peso del niño. De 2 a 12 kilos: 10 Hz, 13 a 20 kilos: 8 Hz, 21 a 30 kilos: 7 Hz, mayores de 30 kilos: 6 Hz.

5. Amplitud: el objetivo es conseguir que la vibración llegue hasta los muslos del niño. Se consigue con amplitud de 15 a 20 por encima de la presión media que se está utilizando o aproximadamente la sumatoria de la PIP y del PEEP que se venía usando en convencional. Esto como parámetro inicial pero debe ajustarse, principalmente para que vibre mínimo desde el ombligo del paciente e idealmente hasta los muslos.

6. Tiempo inspiratorio: de 33% en los modelos programables.

#### Objetivos con la ventilación de alta frecuencia

1. Conseguir una saturación de oxígeno mayor de 88% con  $FiO_2$  menores a 60% (Estrategia de hiperemia controlada).

2. Conseguir un pH arterial superior a 7,2.

3. Si los gases arteriales son normalizados rápidamente, considerar que se está «sobreventilando» al niño.

#### Modificación de los parámetros

1. El primer parámetro a disminuir una vez alcanzados los objetivos es la  $FiO_2$ .

2. Cuando se tenga  $FiO_2$  en 60%, se disminuirá la presión media de la vía aérea. Se baja de a un cm de  $H_2O$ , según saturación o  $PaO_2$  con cambios lentos para evitar perder el reclutamiento alcanzado. Idealmente practicar modificaciones cada 12 a 24 horas, siempre manteniendo el nivel del diafragma descrito.

3. El tiempo inspiratorio se mantendrá igual.

4. Mantener el flujo igual.

#### Estrategias para hipoxemia

Si el paciente persiste o se torna hipoxémico:

1. Colocar  $FiO_2$  a 100% temporalmente, e idealmente por no más de 12 horas.

2. Incrementar la presión media de la vía aérea de uno a dos cm  $H_2O$ , hasta conseguir un volumen pulmonar adecuado o una saturación mayor a 88%

3. Persistencia de hipoxemia a pesar de parámetros altos: considerar SDRA progresivo y severo, neumotórax, hipovolemia, enfisema intersticial, agudización de hipertensión pulmonar.

#### Estrategia para $CO_2$

1. Paciente con hipercapnia: aumentar la amplitud en 5 cm  $H_2O$ , si no se consigue el nivel de  $CO_2$  adecuado, aumentar de a uno a dos cm de  $H_2O$  hasta



una amplitud máxima (no más de 20 a 25 de amplitud por encima de la presión media). Si el  $\text{CO}_2$  sigue alto con una amplitud máxima: disminuir la frecuencia como última medida. Considerar exceso de producción de  $\text{CO}_2$ , por ejemplo: aumento de espacio muerto, hipotensión, alimentación hipercalórica etc.

2. Paciente con hipocapnia: disminuir la amplitud.

### Laboratorio

1. Gases arteriales a los 30 minutos de iniciada y luego por lo menos tres veces al día o según criterio médico.

2. Radiografía de tórax: se tomara inicialmente a la primera o segunda hora de iniciada la ventilación. Se verifica posición del tubo y posición de los hemidiafragmas. Cuando se encuentren por debajo del 9° espacio intercostal: disminuir presión si la saturación lo permite, pero debe descartarse obstrucción del tubo orotraqueal, ordenar broncodilatador y si persiste el hemidiafragma bajo en placas siguientes bajar TI a 30%.

### Aspiración del tubo orotraqueal

El médico acompañara a la auxiliar o terapeuta encargada del procedimiento. Para evitar pérdidas de presión durante el procedimiento se aumentará en 5 litros el flujo. Inmediatamente termine el procedimiento el flujo debe volver al valor previo.

No se debe aspirar de rutina a los niños en ventilación de alta frecuencia. Son indicaciones para aspirar por el tubo orotraqueal: disminución en la vibración del tórax, secreciones visibles por el tubo y disminución en la saturación de oxígeno, así como aumento inexplicado de los requerimientos de amplitud o delta de presiones.

### Destete de la ventilación de alta frecuencia

El paciente se podrá cambiar a una modalidad convencional: cuando la  $\text{FiO}_2$  sea menor de 60%, la presión media de la vía aérea este menor a 20 y la amplitud menor a 40.

Al cambiarlo a ventilación convencional, tener en cuenta: pasarlo a un modo por presión, colocar PEEP de 10 o 12,  $\text{FiO}_2$  10% mayor a la que tenía en ventilación de alta frecuencia.

### Criterios de fracaso de ventilación de alta frecuencia

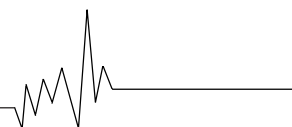
1. Incapacidad para descender 10% la  $\text{FiO}_2$  en las primeras 24 horas.
2. Incapacidad para mantener  $\text{CO}_2$  por debajo de 80 y pH mayor a 7,2.

### Contraindicaciones de la ventilación de alta frecuencia

1. Presión intracerebral elevada se considera contraindicación relativa. Evaluar riesgo/beneficio.
2. Hipotensión refractaria a líquidos y catecolaminas.
3. Patologías con presión de la vía aérea muy alta, como la crisis asmática.

### Lecturas recomendadas

1. Martinon F, Martinon JM. Ventilación de alta frecuencia del lactante y el niño. En: Casado Flores J. Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños. J Casado flores. 1ra. Ed. Ergon; 2004.
2. Heullitt MJ, Wolf GK, Arnold J. High-Frequency ventilation. En: Rogers' textbook of Pediatric Intensive Care. 4ta. Ed. Lippincot Williams & Wilkins; 2008
3. Lopez-Herce J. Protocolo Nacional Español de ventilación de alta frecuencia. Grupo de respiratorio Español.
4. Slee-Wijffels FY et al. High-Frequency oscillatory ventilation in children: a single center experience of 53 cases. Crit Care 2005, 9: R274-9.
5. Keszler M. High-Frequency ventilation: evidence-based practice and specific clinical indications. Neo Reviews 2006; 7: 234-48.
6. Kisson N, Rimensberger P, Bohn D. Ventilation strategies and adjunctive therapy in severe lung disease. Pediat Clin N Am 2008; 55: 709-33.





# Coagulación intravascular diseminada en pediatría: estado del arte

## Disseminated intravascular coagulation in pediatrics: state of the art

Katherine Celemín<sup>(1)</sup>; Jaime Fernández S.<sup>(2)</sup>; Hernando Mulett H.<sup>(2)</sup>; Javier Godoy C.<sup>(2)</sup>

### Resumen

La coagulación intravascular diseminada sigue siendo uno de los problemas más frecuentes en pacientes en cuidado intensivo pediátrico. A pesar de los grandes avances en otras ramas del cuidado crítico, en esta entidad no se ha podido desarrollar completamente una intervención que frene la vía extrínseca, principal activadora del proceso, especialmente en pacientes sépticos. Se ha fortalecido la literatura y existe consenso de cara a la escala clínica, pero todavía existe camino amplio por recorrer con respecto a una prueba diagnóstica específica que tenga mayor aplicabilidad clínica. La evidencia actual es clara frente a la adición de tratamiento específico como heparina de bajo peso molecular, derivados plasmáticos, inhibidores de la antitrombina III y del factor tisular.

**Palabras clave:** coagulación intravascular, factor tisular, sepsis, niños, factor VII.

### Abstract

The disseminated intravascular coagulation continues being one of the most frequent problems in patients in pediatric critical care. In spite of great advances in other branches of the critical care, in this organization it has not been possible to completely develop an intervention that restrains the extrinsic route, main activated route of the process, specially in septic patients. Literature has been fortified and exists consensus facing score clinical but still ample way exists to cross with respect to a test diagnoses specific that has greater clinical applicability. The present evidence is clear forehead to those who to add specific therapeutic for example heparina of low molecular weight, plasmatic derivates, antitrombina III inhibiting and tissue factor.

**Key words:** coagulation, intravascular, tissue factor, sepsis, child, factor VII.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 65-85.**

### Introducción

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un desorden trombohemorrágico sistémico que se presenta asociado a situaciones clínicas bien conocidas y con hallazgos de laboratorio que evidencian una activación procoagulante, una inhibición fibrinolítica, un consumo en los mecanismos inhibidores y la presencia de biomarcadores relacionados a lesión o falla multiorgánica secundaria (1).

La coagulación intravascular se caracteriza por una activación de los mecanismos de coagulación, lo cual resulta en la formación intravascular de fibrina, con

la oclusión trombótica secundaria de los vasos de pequeño y mediano calibre.

La alteración del equilibrio normal entre factores procoagulantes y anti-coagulantes puede llegar a producir alteraciones hemorrágicas y trombocíticas que caracterizan la presentación clínica de este síndrome, finalmente se puede comprometer la perfusión de algunos órganos y, en conjunto con las alteraciones hemodinámicas y metabólicas concomitantes pueden contribuir a la falla multiorgánica. Al mismo tiempo, el uso y la consecuente depleción de plaquetas y proteínas de coagulación conlleva a sangrados severos (2).

(1) Residente III Pediatría. Universidad Pontificia Javeriana. Bogotá, Colombia.

(2) Pediatra Intensivista. Fundación Cardiolinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: jfernandezsamiento@yahoo.com.mx

Recibido: 05/01/2009.

Aceptado: 24/01/2009.



La CID no es una enfermedad por sí sola, siempre es secundaria a una patología de base, es decir una complicación que se ve en diferentes escenarios clínicos, principalmente en la sepsis, el trauma severo o cáncer, todos ellos asociados a la activación de las vías inflamatorias, de lo cual parten muchos de los estudios sobre la fisiopatología de la CID (3).

El espectro de las manifestaciones clínicas secundarias a la activación de la coagulación varía desde pequeños descensos en el recuento plaquetario y la prolongación subclínica de los tiempos de coagulación, hasta una coagulación intravascular diseminada fulminante, que se caracteriza por trombosis microvascular diseminada y sangrados profusos de diferentes sitios.

La trombosis simultánea y el sangrado pueden ocurrir, siendo un estado muy difícil de manejar para el médico.

El diagnóstico de CID puede hacerse por una combinación de estudios y hallazgos clínicos, para lo cual hoy ya hay algoritmos establecidos y aplicables.

La heterogeneidad de las causas de base de la CID y de su presentación clínica hace particularmente difícil el abordaje terapéutico de este síndrome.

El manejo inicial debe ser individualizado, según los síntomas que predominen en cada paciente, así como su estado hemodinámico, hidroelectrolítico y ácido-básico, definidos por la enfermedad predisponente.

El conocimiento de la patogénesis de la CID ha permitido el desarrollo de nuevos intentos terapéuticos, algunos promisorios, como los dirigidos a inhibir la activación de la coagulación o a la restauración de las vías fisiológicas anticoagulantes, como es el caso de la proteína C activada recombinante; sin embargo, en la mayoría de casos el manejo es principalmente de soporte ante la ausencia de medicamentos que realmente demuestren una reducción significativa en la mortalidad de estos pacientes (4).

Este síndrome se convierte en un ejemplo típico de como una respuesta local, inicialmente adaptativa, se torna «maladaptativa» y potencialmente lesiva para el organismo. La CID está asociada, por lo general, a desenlaces adversos con una alta mortalidad; de hecho, ha sido nombrada de forma retórica bajo sus siglas en inglés como DIC o «death is coming» (5).

Aunque la coagulación intravascular diseminada es un desorden hoy en día bien conocido, son muy pocos los estudios sobre incidencia, frecuencia y relación de incidencia de las patologías de base y su manejo y pronóstico en niños, por lo cual, al igual que en muchos otros escenarios clínicos el enfoque global es extrapolado de trabajos realizados en su mayoría en adultos (6).

El objetivo de esta revisión es repasar los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la coagulación vascular diseminada, y los nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos de la misma, basados en la aplicación de tal conocimiento, dentro de un escenario de pacientes críticos con patologías comunes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

### **Etiología y su relevancia clínica**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es según la definición del Comité Internacional de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia – subcomité de CID (ISTH), un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación y la pérdida local de la capacidad de disolución por diferentes causas. El síndrome se puede originar por daño endotelial y, al mismo tiempo, produce mayor daño microvascular, que al ser muy severo causa falla orgánica (7).

Este trastorno de la hemostasia obedece a la activación incontrolada de la coagulación, asociada a una fase fibrinolítica inapropiada, como resultado de numerosos estados patológicos, de los cuales el más común es la sepsis bacteriana (7). Las enfermedades asociadas a CID son (Tabla 1) (2):

- Sepsis.
- Trauma (TCE).
- Injuria tisular severa, falla hepática.
- Cáncer, enfermedades mieloproliferativas, tumores sólidos.
- Complicaciones obstétricas, embolismo de líquido amniótico.
- Enfermedades vasculares, hemangiomas gigantes (Síndrome de Kasabach–Merritt), aneurismas aórticos.
- Reacciones tóxicas severas por veneno de serpiente, drogas y anfetaminas, reacciones hemolíticas transfusionales, rechazo a órganos transplantados.





La CID representa una continuidad de la severidad de un proceso patológico en cuya patogenia intervienen numerosos factores como la activación celular, la producción de mediadores y la activación de la cascada de la coagulación (Figura 1).

Virtualmente todos los pacientes con sepsis tienen algún grado de alteración en la coagulación. Las anomalías de la misma, con relevancia clínica, pueden ocurrir en un 50% - 70%, de los pacientes con sepsis, de los cuales aproximadamente 35% cumple criterios para el diagnóstico de CID (8).

El riesgo de mortalidad y morbilidad asociado a CID depende de la causa de base predisponente y la severidad de la coagulación intravascular.

La CID por sí sola aumenta el riesgo de falla orgánica y de muerte. De hecho, en prototipos animales y algunos experimentos clínicos en humanos, se ha demostrado que el control de la CID disminuye la tasa de complicaciones y la mortalidad. Además, es un predictor independiente de falla orgánica y de mortalidad en pacientes sépticos (2,3,8). Estudios

prospectivos han demostrado que el desarrollo de CID en pacientes con sepsis y trauma severo duplica el riesgo de muerte; la mortalidad en UCI de casos de CID es de 43% vs. 27% para aquellos que no la desarrollan (8).

Aunque es un síndrome sistémico bien conocido desde hace varios años, existen todavía controver-



**Figura 1.** Anormalidades de la coagulación en sepsis. *Nimah Mad Brill R. Coagulation dysfunction in sepsis and Multiple organ system failure. Crit Care Clin 2003; 19: 441-458.*

**Tabla 1.** Condiciones clínicas asociadas a la coagulación intravascular diseminada.

Condición	Causas
Sepsis o infección severa	Potencialmente cualquier microorganismo, incluyendo síndrome respiratorio agudo severo
Trauma	Injuria tisular severa Trauma craneoencefálico Embolismo graso
Destrucción orgánica	Pancreatitis severa
Cáncer	Tumores sólidos Procesos malignos hematológicos (ejemplo leucemia promielocítica aguda)
Calamidades obstétricas	Abruptio de placenta Embolismo de líquido amniótico
Anomalías vasculares	Hemangiomas gigantes (Sd. Kasabach-Merritt), Aneurismas de grandes vasos
Falla hepática	
Reacciones inmunológicas o reacciones tóxicas severas	Mordedura de serpiente Abuso de sustancias psicoactivas Reacciones transfusionales severas Rechazo de trasplantes

*Modificado de BMJ 2003;327:974-977.*





sias significativas sobre la estandarización en los criterios diagnósticos y las estrategias terapéuticas, lo cual probablemente sea secundario a la fisiopatología no uniforme de la misma CID, definida por la patología precipitante de base (6); sin embargo, dada la alta incidencia de esta complicación en escenarios críticos, hace años se hizo necesario definir unos criterios diagnósticos, los cuales inicialmente fueron establecidos por los japoneses, basados en un sistema de puntuación atribuido en relación a la enfermedad basal, el sangrado, la falla orgánica y el resultado global de las pruebas de coagulación (fibrinógeno, FDP, recuento plaquetario y PT), haciendo énfasis en pacientes con procesos malignos hematopoyéticos. En el año 2001, el Comité Internacional (ISTH) redefinió otros criterios diagnósticos hoy ampliamente difundidos, que han demostrado su utilidad para el diagnóstico de CID típicas- fulminantes, pero no para los casos en etapas tempranas, lo cual es una de sus principales limitantes.

Los criterios diagnósticos usados en el ISTH no incluyen síntomas de sangrado y falla orgánica asociada a trombosis. Por tanto, no existe una escala que correlacione la falla orgánica y la CID, por lo cual es útil en estos pacientes la implementación de un sistema como el SOFA o el PRISM III en niños, que permita tener un enfoque del funcionamiento multiorgánico y el desarrollo asociado de alteraciones características de la CID (9).

El puntaje de CID permitió definirlo como un predictor de mortalidad eficiente en pacientes adultos con choque séptico, que previamente habían sido evaluados con otras escalas como el APACHE II o el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), que definen el riesgo o establecimiento de la falla orgánica en pacientes críticos (10,11). Estudios similares en la población pediátrica son muy escasos. Para ello, se han aplicado tablas de severidad de niños críticos como el PRISM III cuyos resultados son similares a los observados en adultos.

El sistema de puntuación para CID es fácilmente implementable en pacientes en la UCIP y al igual que en los adultos, se considera un predictor de mortalidad en niños con sepsis y choque (6,11).

Las enfermedades asociadas a la CID tienen mecanismos diferentes vinculados al desarrollo de la misma.

## Procesos infecciosos

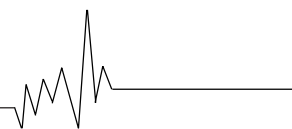
La sepsis es la condición clínica que más se asocia al desarrollo de la CID. Aunque todos los microorganismos tendrían el potencial de causar una coagulación intravascular, la infección bacteriana es la más relacionada con el desarrollo del síndrome. Clínicamente entre 30%- 50% (según los criterios diagnósticos usados) de los pacientes con sepsis por Gram negativos desarrollan CID; sin embargo, es igualmente frecuente encontrar estas alteraciones en pacientes con cuadros sépticos asociados a Gram positivos (12,13).

Los disparadores de la activación difusa de la coagulación en el caso de los procesos infecciosos son los componentes de las membranas de los organismos infecciosos, como los lipopolisacáridos o las endotoxinas, y las exotoxinas bacterianas como es el caso de la hemolisina alfa del estafilococo, todos estos inducen respuestas inflamatorias caracterizadas por la activación de citocinas (Figura 2) (2).

Las citocinas son en su mayoría producidas por las células mononucleares activadas y las células endoteliales, y son responsables de las alteraciones en el sistema de coagulación fisiológico que se observan en la CID (3).

Pacientes con formas severas de CID pueden presentar falla multiorgánica o sangrado severo como manifestaciones principales, combinación que se presenta como el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, que ha sido asociado a sepsis fulminante meningocócica, aunque otros microorganismos podrían desarrollar un cuadro similar (3).

Muchas viremias, incluyendo aquellas por virus de inmunodeficiencia humana, varicela, hepatitis o las infecciones por CMV, pueden inducir CID. Los mecanismos fisiopatológicos asociados no están muy claros pero están basados en la activación del factor XII por mecanismos antígeno-anticuerpo, por reacciones plaquetarias o alteraciones endoteliales que conllevan a la exposición del colágeno subendotelial y de la membrana basal. Las hepatitis virales severas y la falla aguda hepática de cualquier etiología, como aquella causada por medicamentos, toxinas o infecciones, pueden desarrollar CID, difícil de diferenciar de otras alteraciones de la coagulación con severa disfunción hepática. Igualmente, la colestasis intra o extrahepática, especialmente cuando se presenta por más de cinco días, puede asociarse a CID (1).





### Trauma severo

Otra condición clínica relevante asociada al desarrollo de CID es el trauma severo, particularmente el trauma craneoencefálico (TCE). Una combinación de mecanismos como el paso secundario postraumático de partículas grasas y fosfolípidos de los tejidos al torrente sanguíneo, la hemólisis, y el daño endotelial, promueven la activación sistémica de la coagulación.

Además, hay evidencia de que las citocinas tienen un papel fundamental en el desarrollo de la CID, dado que el sistema de activación de las mismas es virtualmente idéntico en pacientes con politrauma que en pacientes sépticos (12).

La incidencia de CID es de 50%-70% en pacientes con trauma severo, con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria (2).

Pacientes con quemaduras extensas frecuentemente desarrollan CID por diferentes mecanismos implicados como la microhemólisis desencadenada por la exposición de fosfolípidos de membrana por la destrucción celular y por el adenosindifosfato (ADP) liberado de los glóbulos rojos, o la necrosis tisular secundaria a la quemadura, que libera materiales o enzimas celulares a la circulación, con la subsiguiente activación de la coagulación.

Cualquier paciente con una herida amplia y necrosis tisular secundaria puede desarrollar CID, principalmente por la exposición de fosfolipoproteínas (1).

### Cáncer

Tanto los tumores sólidos como los trastornos cancerígenos hematológicos pueden complicarse con el desarrollo de CID. De 10% a 15% de los pacientes con metástasis tienen evidencia de CID y aproximadamente 15% de los pacientes con leucemia, igualmente se ven afectados por el síndrome. Los mecanismos de activación de esta coagulación anormal en el cáncer no están muy claros, pero se cree que interviene el factor tisular expresado en la superficie de los tumores y de las células tumorales, el cual induce el inicio de la coagulación y la expresión de moléculas procoagulantes, como la proteasa-cisteína que tiene propiedades activadoras del factor X (2,3).

En pacientes con leucemia aguda promielocítica, un subtipo no infrecuente en niños, se ha detectado

una forma diferente de CID que se caracteriza por un estado hiperfibrinolítico asociado a una activación del sistema de coagulación, que comúnmente se manifiesta por sangrados y trombosis diseminada (2,3).

### Anemia hemolítica microangiopática

Este tipo de anemia se puede observar en casos de púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, anemia hemolítica microangiopática inducida por quimioterapia, hipertensión maligna y síndrome HELLP. Aunque este tipo de anemia cursa con oclusiones trombóticas de pequeños y medianos vasos, y la clínica puede imitar una CID, es diferente a esta última (3). Los factores que determinan la trombosis en la anemia son el daño endotelial, que causa la adhesión y agregación de plaquetas, la formación de trombina y la alteración en la fibrinólisis.

En pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica y en el síndrome hemolítico urémico, se ve una deficiencia adquirida de la proteasa que cliva los polímeros del factor de Von Willebrand, resultando una acumulación anormal de este factor.

Un signo cardinal de la anemia hemolítica microangiopática es la presencia de fragmentos de células rojas (quistocitos) en el extendido de sangre. Aunque la anemia hemolítica y los quistocitos pueden observarse en pacientes con CID, dada la presencia de fibrina intravascular, estos hallazgos son invariables en los pacientes con anemia hemolítica microangiopática (2).

### Reacciones inmunológicas

La hemólisis intravascular de cualquier etiología es una causa común de CID. Una reacción transfusional francamente hemolítica es un factor desencadenante de CID; de hecho, la hemólisis de cualquier etiología, incluso la de menor grado de severidad, va a llevar a una coagulación intravascular de forma secundaria.

Durante la hemólisis, la liberación de ADP o fosfolipoproteínas de las células rojas activa el sistema procoagulante, y una combinación de estos factores pueden contribuir al desarrollo de una CID (1).

A pesar de la aparente relación entre coagulación intravascular diseminada y el riesgo de muerte, no es

aún del todo clara la relación cuántica entre la extensión del depósito intravascular de fibrina y la presencia de proteasas de coagulación y los factores críticos que determinan el curso clínico de una respuesta inflamatoria severa, que es la base del desarrollo de la CID en los pacientes sépticos, principal foco de estudio en este síndrome.

### Fisiopatología

Múltiples estudios en pacientes con CID y en modelos animales han aclarado las vías asociadas a la patogénesis del desorden. La formación sistémica de fibrina resulta en la generación de trombina, con la supresión simultánea de los mecanismos fisiológicos anticoagulantes y la ausencia de remoción de fibrina como consecuencia de una fibrinólisis alterada (2). La CID es considerada una coagulopatía de consumo, término acuñado por el consumo de factores de coagulación cuando la cascada se activa, incluyendo la etapa de lisis, con la ausencia de la habilidad posterior para prevenir hemorragias en etapas más tardías (Figura 3) (14).

### Principios básicos

La hemostasia es la detención de la hemorragia por las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación. Para que la hemostasia se mantenga normal y regulada, debe haber buena integridad vascular, lo cual se logra por cuatro factores biológicos: el endotelio vascular, las macromoléculas subendoteliales que forman el vaso sanguíneo, las plaquetas y los factores de coagulación plasmática.

La alteración del equilibrio normal entre factores procoagulantes y anti-coagulantes puede llegar a producir alteraciones hemorrágicas y trombocíticas.

La hemostasia se realiza mediante los mecanismos de:

- Espasmo vascular: vasoconstricción neurogénica transitoria.
- Formación del tapón plaquetario (Hemostasia primaria): las plaquetas intentan ocluir el vaso. Cuando entran en contacto con las fibras colágenas del vaso lesionado, se tornan adherentes, secretando grandes cantidades de ADP, el cual activa a otras plaquetas, adhiriéndose más a la matriz sub-endotelial y entre ellas. En esta reacción se necesita el factor de von

Willebrand (Factor VIII). A medida que las plaquetas se activan, liberan tromboxano A<sub>2</sub>, que es el inductor de la agregación plaquetaria y un constrictor de músculo liso arterial, produciendo mayor vasoconstricción.

- Cascada de coagulación (Hemostasia secundaria): es una secuencia compleja de reacciones proteolíticas que termina con la formación del coágulo de fibrina, el coágulo se empieza a desarrollar en 15-20 segundos. El proceso de coagulación se inicia por sustancias activadoras secretadas por el vaso, las plaquetas y proteínas sanguíneas adheridas a la pared del vaso.

### Cascada de coagulación

Diariamente una persona sufre traumas menores de forma frecuente, los cuales no generan alteraciones sistémicas y pasan, por lo general, desapercibidos. Las pequeñas lesiones secundarias sufren un control homeostático fisiológico que impide que se tornen en mayores lesiones con mayores consecuencias. La cascada de la coagulación se inicia en todo momento que los tejidos reciban algún grado de trauma, incluso mínimo (Figura 4).

Existen tres vías que se involucran en la cascada de la coagulación:

- Vía extrínseca.
- Vía intrínseca.
- Vía común.

Tanto la vía extrínseca como la intrínseca se unen y forman la vía común. La vía extrínseca es iniciada por el trauma tisular y de las paredes vasculares.

Estas lesiones promueven la activación y liberación del factor tisular activado, también llamado tromboplastina tisular, el cual inicia, a su vez, la activación de la cascada. La vía intrínseca se inicia por traumas de las células sanguíneas o por exposición de colágeno intravascular secundario a la lesión de la pared vascular. Esta exposición activa al factor XII, iniciando la cascada a través de la vía intrínseca.

Ambas vías pueden ser activadas por mediadores inflamatorios circulantes. Cada una utiliza determinados factores que se activan y de forma subsecuente activan otros en cascada.





Normalmente estos factores son producidos en el hígado, circulan en el torrente sanguíneo, esperando ser activados por su respectiva vía. La ausencia de algún factor, como ocurre en la hemofilia, resulta en la detención temprana de alguna vía y ni la coagulación ni la hemostasia ocurren.

La vía común inicia con la activación del factor X, el cual activa la conversión de la protrombina a trombina, y esta convierte al fibrinógeno en fibrina. Las fibras de fibrina forman una red intravascular adherida a la pared, con secuestro plaquetario local, formando un coágulo con agregación plaquetaria.

La trombina tiene un sistema de retroalimentación positivo mediado por el factor V, que acelera el proceso final de coagulación, lo cual se traduce en la formación cada vez más grande de un coágulo, proceso que no para si no hay algún factor que lo detenga.

La antitrombina III circulante inactiva la trombina no unida a la fibrina y los niveles de este inhibidor aumentan en respuesta a niveles elevados circulantes de trombina. Otros factores inhibidores son activados cuando hay ruptura del coágulo y este es removido, por la fibrinólisis, con la aparición secundaria de los productos de degradación de la fibrina.

No todos los factores se identifican numéricamente. El calcio, por ejemplo, que es fundamental en diferentes etapas de las vías de activación, acelera las reacciones que finalmente conducen a la coagulación. Por lo general, el calcio se esquematiza como tal y no como el factor IV, como también se denomina en la cascada.

Aunque cada vía tiene diferentes estímulos iniciadores, tanto la vía extrínseca como la intrínseca culminan en la vía común y forman un coágulo.

La determinación del PT o tiempo de protrombina es el tiempo que tarda la cascada en producir la protrombina. La vía intrínseca se mide por medio del tiempo parcial de tromboplastina PTT y la extrínseca por el tiempo de protrombina PT.

Una vez la formación del coágulo cesa y la recuperación del tejido es evidente, es necesaria la remoción del coágulo, con el fin de no obstruir la perfusión tisular local. Este proceso de destrucción es la fibrinólisis, la cual es iniciada, en parte, por el mismo coágulo.

La fibrinólisis hace parte de los mecanismos de hemostasia, pues garantiza el adecuado flujo sanguíneo tisular una vez se controla la injuria. La ruptura del coágulo ocurre por la acción de la plasmina, la cual es producida a partir de una proteína plasmática conocida como plasminógeno, una vez este ha sido activado por el t-PA (Activador de Plasminógeno tisular). De manera continua el plasminógeno entra en el coágulo de fibrina y plaquetas; además, el daño tisular progresivo paulatinamente activa el t-PA y éste entra en contacto con el plasminógeno que se localiza en el coágulo, convirtiéndolo en plasmina, la cual rompe finalmente el coágulo.

Cuando esta ruptura ocurre, son liberados los productos de degradación de fibrina, que tienen actividad anticoagulante y evitan la nueva formación del coágulo, al inhibir la acción de la trombina y alteran la habilidad de las plaquetas para la agregación en el sitio de la injuria.

Estas acciones de coagulación y fibrinólisis son procesos continuos a nivel tisular, manteniendo la perfusión y hemostasia adecuadas en los diferentes órganos (14).

Como en todas las respuestas inflamatorias sistémicas, las alteraciones de coagulación y fibrinólisis en la CID están mediadas por la activación de múltiples citocinas proinflamatorias. El principal mediador de la activación de la coagulación es la IL-6. La infusión de anticuerpos mononucleares anti-IL-6 resulta en la inhibición completa de la activación de la coagulación inducida por endotoxinas en chimpancés. Estudios adicionales en pacientes con cáncer que reciben IL-6 recombinante indican que la formación de trombina se activa tras la aplicación de la citocina. Estos datos sugieren que más que el TNF que antes se consideró como el principal pilar proinflamatorio, la IL-6 tiene una función más importante en la inducción procoagulante en la CID por sepsis o procesos inflamatorios (8). El TNF-alfa indirectamente actúa en la activación de la coagulación debido a sus efectos sobre la IL-6, y es el mediador principal de la ausencia de regulación en las vías fisiológicas de la anticoagulación y de los defectos de fibrinólisis (2).

### **Generación de trombina**

La generación de la trombina es indispensable para el control homeostático, dado por un balance entre



los mecanismos coagulantes y anticoagulantes. Tradicionalmente, la CID se consideraba resultado de la activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. En los últimos 20 años, se hizo evidente que la generación de trombina en la CID está exclusivamente mediada por la vía extrínseca (8,14). La iniciación de la coagulación en procesos sépticos es dependiente del factor tisular (FT) (2,3,8,14).

El factor tisular es una proteína de transmembrana de 45 kD, que se expresa en más de un tipo de células en todo el cuerpo. La mayoría de los tejidos que la expresan no están en contacto directo con la sangre, como es la capa adventicia de los grandes vasos. Cuando el FT entra en contacto con la sangre de forma secundaria a la pérdida de la integridad vascular, o por la aparición en el torrente sanguíneo de células que han expresado el FT, la coagulación se activa (8).

La inhibición del FT y del VIIa suprime de forma total la generación de trombina inducida por endotoxinas, mientras que la interferencia de la vía intrínseca no afecta la activación de la coagulación. Aparentemente esta vía de contacto no tiene un papel relevante en la generación de trombina, ni en la activación del sistema fibrinolítico (Figura 5) (3).

La formación del coágulo por la conversión de fibrinógeno a fibrina es controlada simultáneamente por medio de la activación de la trombina por la Proteína C, dentro del sistema de regulación anticoagulante. Ese frágil balance homeostático sobre la generación de trombina se pierde en la CID (5).

Estudios en sepsis han demostrado que las endotoxinas y algunas citocinas proinflamatorias inducen la expresión del factor tisular en los monocitos circulantes (3).

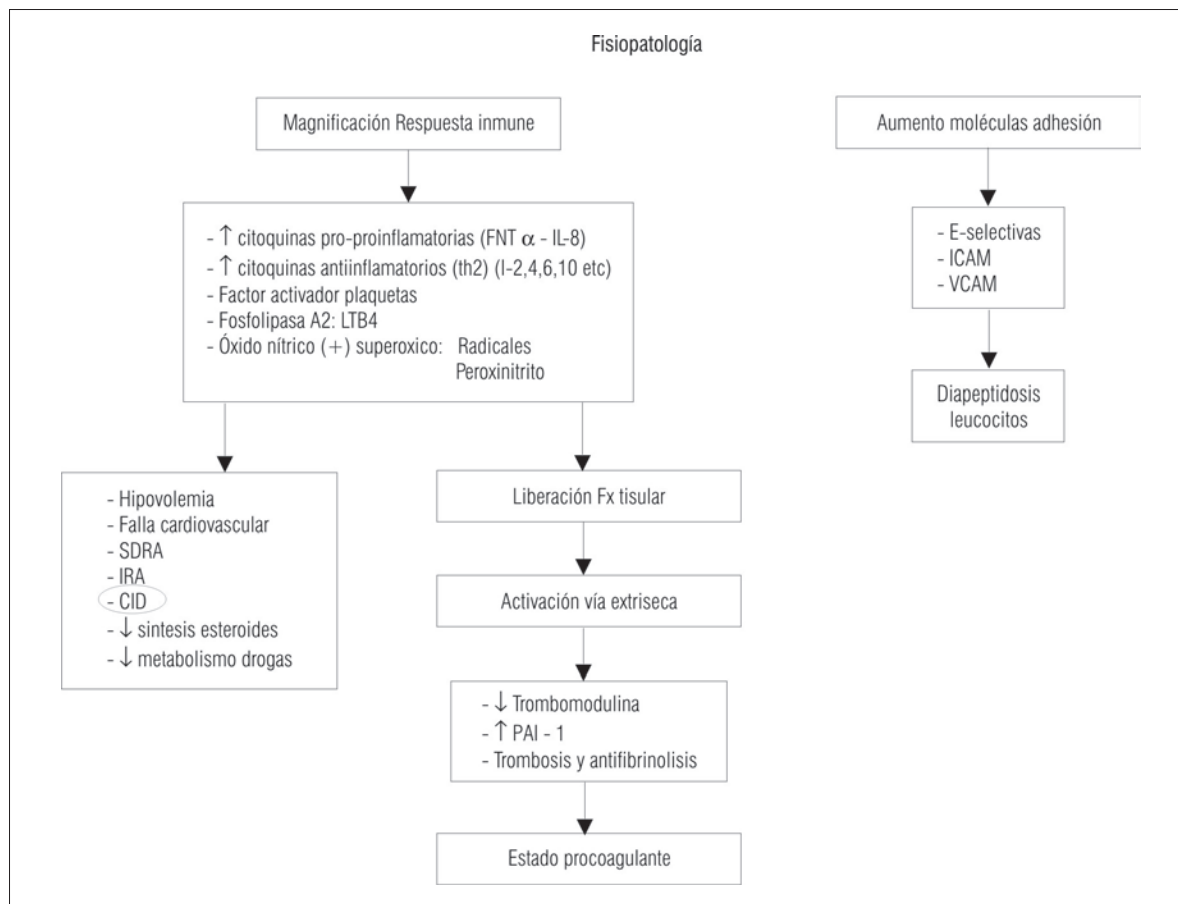
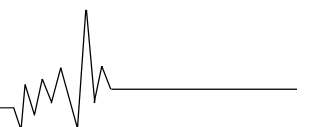


Figura 2. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.





### Defectos en los inhibidores de la coagulación

Todos los anticoagulantes fisiológicos como la Antitrombina III (ATIII), la proteína C (APC) y el Inhibidor del factor tisular (TFPI) se ven alterados en los pacientes con CID. La ATIII es el factor inhibidor más importante de la trombina.

### Defecto de la fibrinolisis

El sistema fibrinolítico en la CID está ampliamente suprimido en el momento de mayor actividad procoagulante. Esta inhibición es causada por el incremento sustancial en el plasma de los niveles del inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), que es el principal inhibidor del sistema de fibrinólisis. En situaciones fisiológicas la plasmina es inhibida en dos puntos, por medio del inhibidor de plasminógeno PAI-1 al unirse a los activadores de plasminógeno tisular y del tipo urokinasa (t-PA y u-PA), y por la acción de la alfa2antiplasmina que se une directamente a la plasmina.

Estudios clínicos han confirmado que la supresión de los mecanismos fibrinolíticos está mediada por el PAI-1 (2,8).

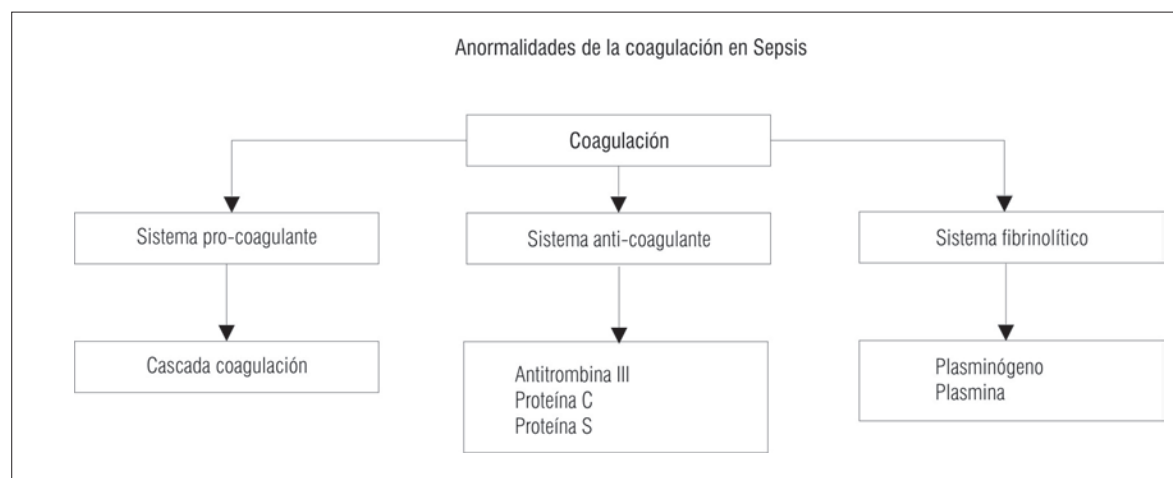
Existen entonces tres procesos fundamentales involucrados en la fisiopatología de la CID:

1. Inicio del depósito de fibrina: mediado principalmente por el factor tisular y la vía extrínseca que

exclusivamente precipita la formación de fibrina en la CID. Cuando el FT se une al Factor VII, lo activa y este complejo, a su vez, activa al Factor X, que al activarse inicia la cascada de la coagulación. En estudios experimentales la inhibición del complejo FT/VIIa ha demostrado la ausencia de generación de trombina y de depósitos de fibrina.

2. Amplificación de los depósitos de fibrina: secundaria a sistemas fisiológicos anticoagulantes defectuosos (3). La regulación de la trombina normalmente ocurre en tres niveles, a nivel de trombina y factor Xa por la antitrombina (AT), a nivel de cofactores V y VIII por la activación de la proteína C, y a nivel del complejo TF/VIIa por el inhibidor plasminógeno del factor tisular (TFPI).

a) La trombina es inactivada por la antitrombina por medio de la formación de complejos trombina – antitrombina (TAT) que rápidamente desaparecen en la circulación. La trombomodulina que se expresa en la superficie endotelial se une a la trombina e inhibe su acción procoagulante. Durante la sepsis, los mecanismos anticoagulantes se ven severamente comprometidos. Los niveles de ATIII caen de forma secundaria a su inhibición por altos niveles de elastasas circulantes (derivadas de la activación de los neutrófilos), por un aclaramiento rápido de los complejos TAT, por síntesis alterada de antitrombina a consecuencia de falla hepática asociada a sepsis, que puede ser secundaria al paso inadecuado del inhibidor de proteasas al espacio extravascular debido a altera-



**Figura 3.** Sistema procoagulante y anticoagulante en sepsis. *Evert De Jong and cols. Coagulation abnormalities in sepsis. Curr Opin Crit Care 2000; 6: 317-22.*



ciones en la pared capilar, lo que lleva a bajos niveles de antitrombina. Algunos estudios han demostrado que los niveles normales de esta se disminuyen hasta 30% en pacientes sépticos, lo cual se asocia a mayor mortalidad. En estudios experimentales la restauración de niveles normales de antitrombina, una vez se han agotado por la sepsis, bloquea de forma adecuada el proceso anormal de coagulación (2,3,15).

b) Los complejos de trombina - trombomodulina activan a la proteína C (APC), la cual se disocia de estos complejos e inactiva los factores Va y VIIIa, con lo cual disminuye la generación de trombina (8). La proteína S libre potencia la acción de la APC. El sistema de la proteína C igualmente realiza la acción fibrinolítica al neutralizar al inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (16). En la CID, los niveles de APC se ven disminuidos por aumento del consumo, disminución de la síntesis hepática, bajos niveles circulantes de proteína S libre y por la regulación negativa en la producción de trombomodulina en las células endoteliales, mediada por la activación citoquímica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF). La proteína S se une a la proteína de unión plasmática C4b, que es un reactante de fase aguda que eleva sus niveles en situaciones inflamatorias (2,3,8).

c) El inhibidor plasminógeno de la vía del Factor Tisular (TFPI) es un inhibidor de proteasa tipo Kunitz inhibe al FT y, por tanto, la formación de plasminógeno. EL TFPI se une al complejo FT-VIIa y al factor Xa. El complejo TFPI- Xa se une a las partículas de carga negativa de la superficie celular, lo cual aumenta la concentración local del inhibidor, evitando de esta forma la unión del complejo FT-VIIa (8). En la CID al parecer no regula adecuadamente la actividad del factor. No se ha demostrado que los niveles del inhibidor se vean alterados de forma significativa o que se presente un defecto funcional en su estructura; sin embargo, la administración de dosis altas de TFPI de forma experimental ha demostrado una inhibición de la activación de la coagulación mediada por endotoxinas (2,3,8,15).

3. Propagación del depósito de fibrina: dado el aumento plasmático de los niveles de PAI-1, no existe una acción efectiva fibrinolítica. Al mismo tiempo que hay una máxima activación en la coagulación, el

sistema fibrinolítico tiene una acción casi nula. La endotoxemia provocada por una bacteremia resulta en el aumento rápido de la actividad fibrinolítica, probablemente secundario a un aumento en los activadores del plasminógeno por las células endoteliales. Sin embargo, esta respuesta fibrinolítica es inmediatamente seguida por una supresión definida por el aumento en los niveles del PAI-1 (16). El papel dominante del PAI-1 en la depresión de la actividad fibrinolítica en la CID fue demostrado en modelos con ratones, en los cuales se evidenció la presencia de la mutación funcional del gen PAI-1-polimorfismo 4G/5G, la cual está relacionada con mayor riesgo de muerte la CID complicada. En algunos estudios los altos niveles de PAI-1 se han correlacionado como predictor fuerte de mortalidad (3). Los dos grandes efectos de la CID son el daño isquémico tisular, por la obstrucción del flujo sanguíneo, y el sangrado. La producción de coágulos es tan extensa y rápida, que el hígado no es capaz de producir de forma refleja factores de coagulación a la velocidad requerida y los circulantes se consumen en la formación de los trombos, dejando al organismo sin factores que promuevan la nueva formación de coágulos en otros sitios donde la injuria produce sangrados que no pueden ser controlados. De lo anterior se confirma el término de coagulopatía por consumo de la CID (14,15).

El aumento los fosfolípidos de carga negativa en la superficie celular promueve y propaga la coagulación. Estos fosfolípidos se externalizan tras la apoptosis celular es muchos casos y, de igual manera, el daño celular genera micropartículas derivadas de las plaquetas, los monocitos y las células endoteliales que aumentan el área de superficie circulante para las reacciones de la coagulación. Estos fosfolípidos, como la fosfatidilserina, se localizan de forma asimétrica en la cara interna de la membrana celular. Al activarse la respuesta inflamatoria por algún tipo de injuria, esta asimetría se pierde y la célula es identificada para remoción fagocítica.

Por otro lado, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), particularmente en su forma de oxidación, promueven la generación de trombina. Las HDL activan, por el contrario, al sistema anticoagulante de la proteína C. En sepsis y reacciones de fase aguda, los niveles de HDL se disminuyen a raíz del transporte reverso de colesterol que facilita la conversión a





lipoproteína de muy bajo peso (VLDL), cuyos niveles sí están muy aumentados en los cuadros sépticos y promueven la generación de trombina (5,17).

Una vez se activan las vías proinflamatorias, de forma concomitante se activa la coagulación y ambas interactúan entre sí potenciando sus respuestas. Las citocinas y algunos mediadores proinflamatorios pueden inducir la coagulación e igualmente la trombina y otras proteasas interactúan con receptores activados de proteasas de las superficies celulares que promueven una mayor activación e inflamación adicional. Cuando este proceso se generaliza, se escapa al control local y la pérdida del balance resulta en una respuesta no regulada, que continúa un círculo vicioso entre inflamación y coagulación (16).

### Activación de las células endoteliales y su disfunción

La respuesta normal y adaptativa de las superficies endoteliales está directamente asociada a la regulación entre inflamación y coagulación. La disfunción y pérdida de esta constante, conlleva a una pérdida en la respuesta fisiológica adaptativa del endotelio de múltiples órganos, con el desarrollo de CID. El grado de coagulopatía y la dominancia de la manifestación

hemorrágica vs. trombótica dependen de factores genéticos y otros asociados al huésped (5).

### Respuesta sistémica vs. localizada

Aunque los mecanismos mencionados dentro de la fisiopatología han sido demostrados in vivo como una respuesta general a un estímulo proinflamatorio, es notorio que hay diferencias en la respuesta procoagulante así como en las vías patológicas usadas, definidas genéticamente entre las diferentes células y tejidos. Esto puede ser causado por diferencias en la expresión genética específica, factores ambientales y otras diferencias específicas de los órganos.

La localización de la actividad coagulante puede estar relacionada con la expresión genética específica. No está completamente claro por qué algunos sitios específicos y órganos están en mayor riesgo de desarrollar trombosis microvascular y, así mismo, hay diferencias locales en las consecuencias de la trombosis.

Factores ambientales que alteran la respuesta inflamatoria pueden jugar un papel importante en la respuesta coagulante diferencial.

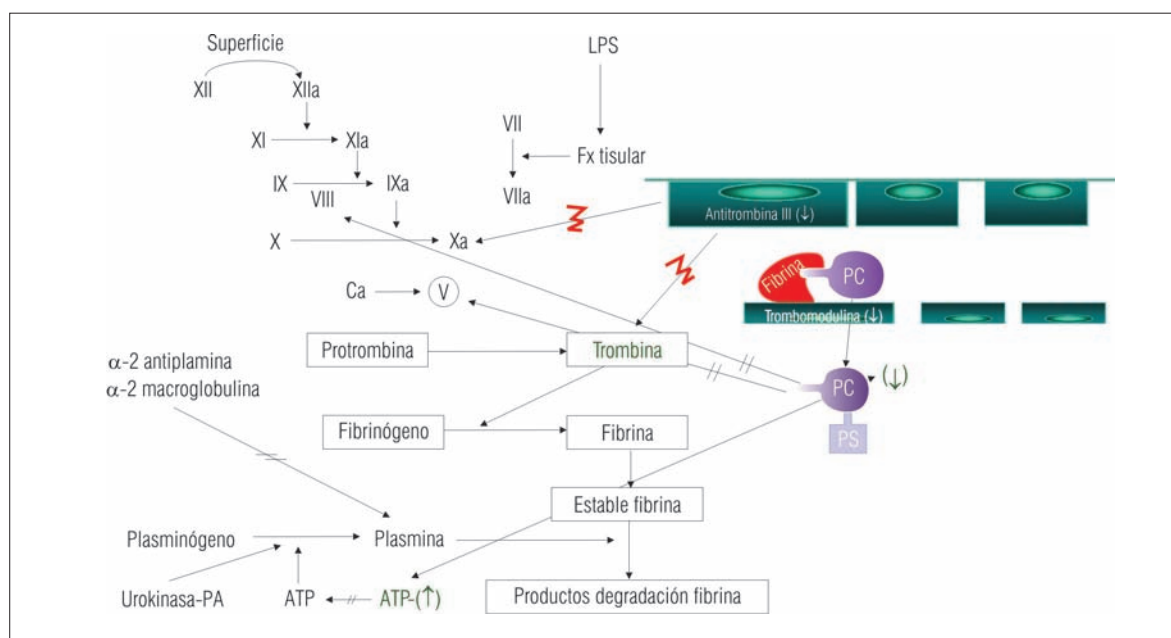


Figura 4. Cascada de la coagulación.



Varios sistemas tienen una marcada diferencia en la respuesta de sus células endoteliales a la inflamación e injuria. En general, las células endoteliales juegan un papel central en la respuesta del sistema de coagulación en la inflamación sistémica.

El endotelio tiene un papel central en la mayoría de vías involucradas en la patogénesis de la alteración en la hemostasia, durante un proceso inflamatorio sistémico. Estas células, aparentemente, están involucradas en la iniciación y regulación de la generación de trombina y en la remoción inhibida de la fibrina.

Las células endoteliales expresan el factor tisular que es el iniciador más importante de la coagulación. Además, las vías fisiológicas anticoagulantes como la ATIII, el sistema de la proteína C y el inhibidor del factor tisular TFPI, están principalmente localizados en las células endoteliales y la disfunción de las mismas está directamente relacionada con la regulación alterada de la coagulación.

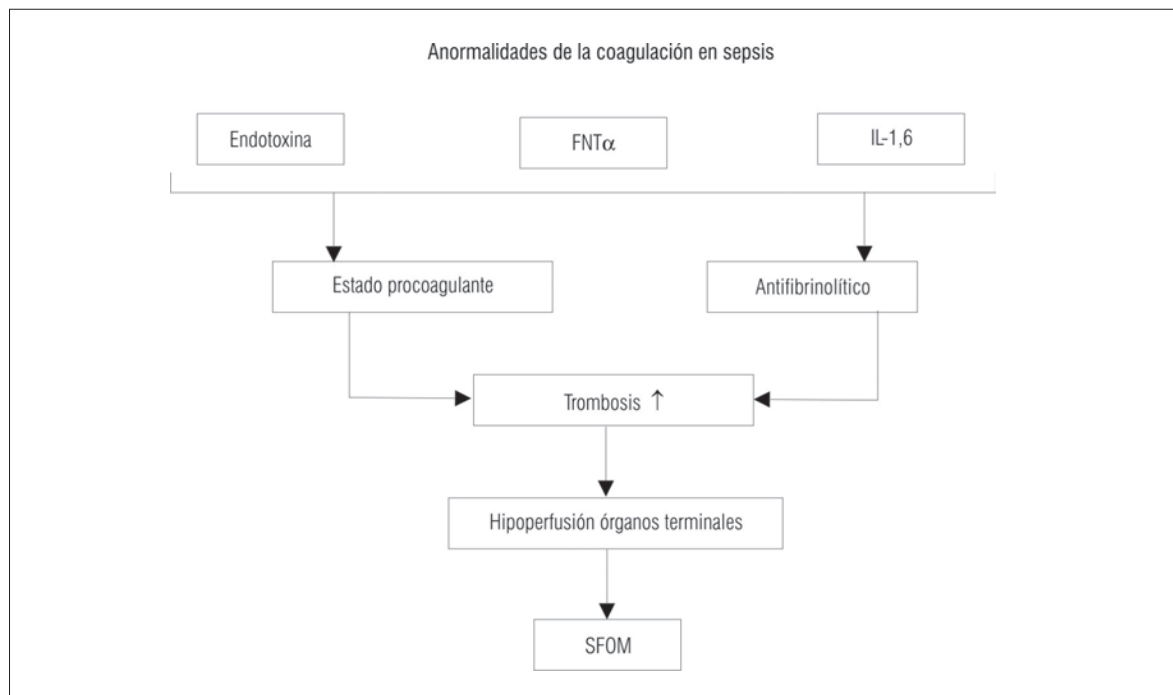
Las citocinas proinflamatorias son cruciales para mediar la acción de las células endoteliales sobre los

sistemas antes descritos. Estas células por sí solas expresan citocinas que amplifican la respuesta del sistema de la coagulación (3).

Una reducción de la disponibilidad de glucosaminoglucanos (GAG) en la superficie endotelial, de forma secundaria a la influencia proinflamatoria de las citocinas sintetizadas por la activación endotelial, también contribuye a la reducción de la función de la antitrombina, pues los GAG actúan como cofactores similares a heparina (heparin-like) de la AT. La unión de los GAG a la AT induce el cambio conformacional de la molécula de la AT, convirtiendo a este inhibidor de proteasa en un inhibidor eficiente de la trombina y otros factores activos de la coagulación (8).

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la CID se resumen en la figura 5.

Las alteraciones de la coagulación pueden tener otras consecuencias importantes a parte de las complicaciones derivadas de la trombosis y de la disfunción celular. La relevancia de la trombocitopenia en pacientes con sepsis está, en primer lugar, relacionada con el riesgo de sangrado, que puede empeorar la situación clínica ya de por sí grave en estos pacientes.



**Figura 5.** Anormalidades de la coagulación en sepsis. Marshall JC, Inflammation coagulopathy and the patogénesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2001; 29 (suppl): 99-106.





Pacientes con sepsis y recuentos plaquetarios menores de 50.000 tienen un riesgo cuatro veces mayor de sangrado, comparados con pacientes con recuentos mayores. El riesgo de sangrado intracerebral en pacientes con sepsis durante su estancia en UCI es relativamente bajo (0,3%–0,5%), pero en 88% de los pacientes con esta complicación el recuento de plaquetas es menor de 100.000 (8).

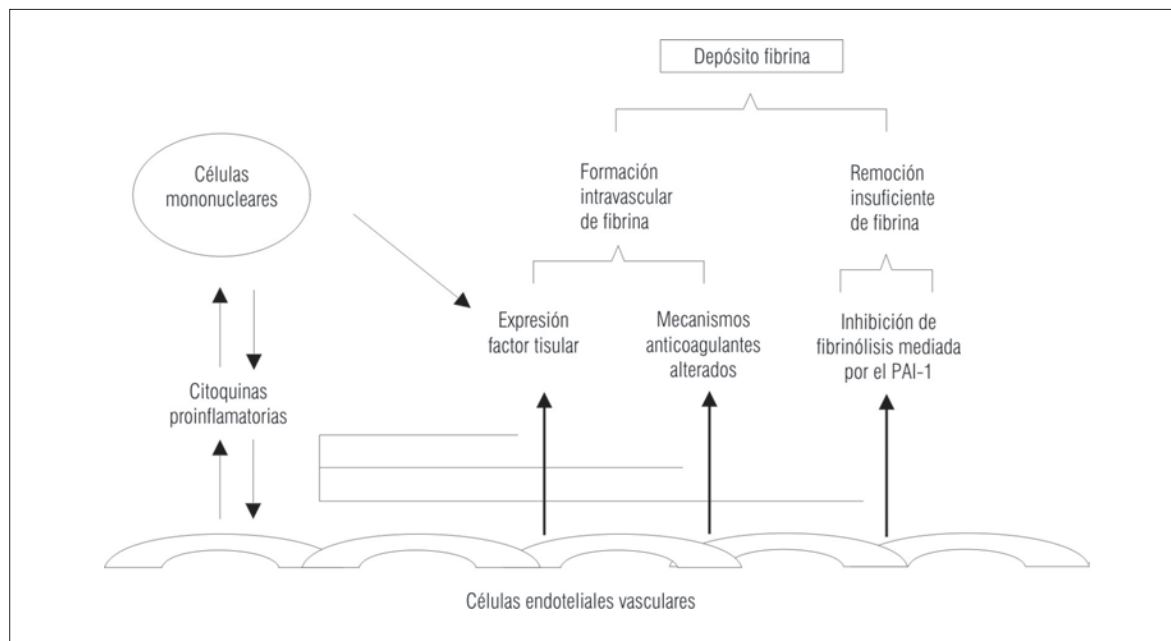
En el contexto del paciente crítico, independientemente de la causa, la trombocitopenia es un predictor independiente de mortalidad, que está incluido, precisamente, en los sistemas de puntaje para pacientes críticos como el SOFA (8).

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la patogénesis de la coagulación en la sepsis. Estas células pueden activar de forma directa mediadores proinflamatorios, como el factor activador de plaquetas que puede iniciar el proceso de activación del sistema de coagulación. Una vez se genera la trombina, activa más plaquetas que aceleran la formación de fibrina por otros mecanismos (17).

La anterior explicación de la fisiopatología de la CID se aplica en pediatría, donde este cuadro clínico ocurre con más frecuencia asociado a pacientes sépticos o con trauma, cuyos mecanismos son muy similares.

La progresión desde la infección obedece al daño celular y tisular provocado directamente por las toxinas o a los mediadores biológicos producidos y liberados por las células, en respuesta a la injuria inicial.

A la patogenia de la sepsis contribuyen las citocinas, principalmente la IL-6 y el TNF, productos del sistema macrófago-monocitario; los radicales libres de oxígeno y las proteasas, liberadas por los polimorfonucleares y generadas tras la activación del sistema plasmático proteolítico en cascada (coagulación, complemento, calicreína), las sustancias generadas por efecto de la fosfolipasa A sobre los fosfolípidos de membrana (FAP, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos) son mediadores, con una



**Figura 6.** Representación esquemática de la patogénesis de la CID. Durante los casos de síndrome inflamatorio sistémico, las células endoteliales y la activación de las células mononucleares puede producir citoquinas proinflamatorias que median la activación de la coagulación. La activación de la coagulación es iniciada por la expresión del factor tisular en las células mononucleares activadas y las células endoteliales. Además, la regulación negativa de los mecanismos fisiológicos anticoagulantes y la inhibición de la fibrinólisis por las células endoteliales van a promover el depósito intravascular de fibrina.

*Modificado Crit Care Clin 21 (2005) 449–467.*

potente actividad biológica, que perpetúan y amplifican el daño celular. Otras interleucinas y citocinas asociadas están elevadas, como la IL-1, la molécula de adhesión vascular celular (VCAM-1) y la proteína de choque de calor 70. La IL-6 es la citocina inflamatoria más asociada a cuadros sépticos y a sus complicaciones. El TNF alfa y la IL-6 son iniciadores primarios de la coagulación en sepsis y otras condiciones clínicas (18).

La producción de las proteasas ejerce un papel determinante en la evolución de la sepsis: cuando la producción de las proteasas supera la capacidad neutralizante de sus inhibidores naturales específicos, se instaura, de hecho, una proteólisis sistémica incontrolada que se traduce clínicamente en hipercoagulabilidad, tendencia a la hemorragia y alteraciones de la permeabilidad y del tono vascular, que son responsables de la escasa perfusión orgánica y, en consecuencia, del fracaso multiorgánico irreversible, característico de las fases terminales del choque séptico. Es clara entonces la relación entre el proceso de microtrombosis y el desarrollo del síndrome de falla multiorgánica en CID (19).

La sepsis, sobre todo, por Gram negativos continúa siendo una enfermedad muy grave, porque, aunque se instituya un tratamiento antibiótico correcto, puede evolucionar hacia el choque séptico, que se asocia a una alta mortalidad.

La activación de la hemostasia desempeña un papel de primer orden en la patogenia de la sepsis.

Los mecanismos mediante los cuales las endotoxinas y sus mediadores interfieren en el sistema hemostático son múltiples, como la activación de la vía extrínseca de la coagulación y la activación de las vías colaterales de la coagulación a través del sistema de contacto del plasma o de la activación de la protrombina y del factor X. Además, ocurre un daño endotelial, trombogénico que fomenta la adhesión o agregación de las plaquetas, las cuales liberan sustancias oxidantes, procoagulantes y vasoactivas (1,12). Otro mecanismo hoy bien conocido es la fibrinólisis ineficiente al inducir la liberación PAI-1 por las células endoteliales, que lleva a la activación celular a través de la síntesis de citocinas (19).

La activación masiva del sistema hemostático y la generación de grandes cantidades de trombina se traducen en el síndrome de coagulación intravascular

diseminada, que deteriora la perfusión, de por sí precaria, de los diferentes órganos. Cuando la producción de los factores de coagulación activados supera la capacidad neutralizante de sus inhibidores naturales (antitrombina III, sistema de la proteína C, TFPI), que son consumidos, inactivados y/o sintetizados en menor cantidad, se instaura el síndrome de consumo, que representa la fase de descompensación de la CID y está caracterizado en la clínica por la presencia simultánea de trombosis y hemorragia, la disminución marcada de los factores de la coagulación, la hipofibrinogenemia y la trombocitopenia severa (15).

La valoración exhaustiva de los mecanismos patogénicos complejos involucrados en la sepsis, explica el fracaso frecuente del tratamiento antibiótico por sí mismo y justifica la utilización de otras terapias en estudio, como el bloqueo de la formación o de la acción de los mediadores proinflamatorios o procoagulantes, con la finalidad de mejorar el pronóstico y la sobrevida, la cual es baja a pesar de las técnicas avanzadas de reanimación.

### Diagnóstico

La coagulación alterada que impera en la CID puede manifestarse en un amplio espectro de condiciones clínicas desde sangrado hasta trombosis. Aunque el sangrado es el signo más relevante y predecible de la CID, como resultado de la reducción plaquetaria y de los factores de coagulación, la falla orgánica es, en la mayoría de casos, el hallazgo más frecuente (Tabla 2) (5).

No existe un estudio que por sí solo establezca el diagnóstico de CID. Se trata de una combinación de estudios en un paciente cuyo estado clínico sugiere un cuadro de coagulación intravascular diseminada (2,3).

Los signos y síntomas sistémicos asociados a la CID son variables, pero signos específicos como la aparición de petequias y púrpura, presentes en la mayoría de pacientes, bulas hemorrágicas, isquemia acral, algunas veces con franca gangrena, deben alertar de inmediato al personal médico sobre un diagnóstico de CID. Otros síntomas como fiebre, hipotensión, acidosis, proteinuria e hipoxemia son poco específicos, pero pueden estar presentes y se correlacionan con daño orgánico instaurado. El tejido con mayor predisposición al daño por coagulación intravascular es el sistema nervioso central (1).





El sangrado de heridas, por ejemplo en POP o en áreas de trauma y sitios de venopunción, es otro hallazgo probable en estos pacientes. Pueden desarrollar hematomas subcutáneos extensos y sangrado profundo en tejidos blandos (1).

Muchos pacientes con CID desarrollan membranas hialinas pulmonares, lo cual empeora la falla respiratoria ya instaurada, conlleva a mayor alteración del intercambio gaseoso y a alteraciones en las pruebas de función pulmonar (1).

En la práctica clínica se usan pruebas más comunes y de acceso fácil y global para el diagnóstico como el recuento plaquetario, la determinación de los tiempos de coagulación, la medición de la antitrombina como inhibidor y la determinación de los productos de degradación de la fibrina. Son más útiles las series de los tiempos que los resultados aislados de los mismos. Una reducción en la plaquetas o una tendencia clara a su descenso, en un contexto clínico de riesgo, sugiere con alta sensibilidad el diagnóstico de CID (2,3). Cambios en estos estudios no siempre ocurre de manera simultánea y, por tanto, se hace necesario un seguimiento en el tiempo de éstos para poder definir un diagnóstico. De hecho, la interpretación de cambios en la secuencia de muestras requiere de un enfoque clínico certero, especialmente cuando los tiempos de coagulación permanecen normales, lo cual puede ocurrir aun cuando ya está activado el sistema de hemostasia (17).

El PT – tiempo de protrombina– está anormal en los cuadros de CID por múltiples razones, pero no es infrecuente que se encuentre normal, por lo cual no es considerado un examen específico de esta entidad. El PT puede estar prolongado en aproximadamente 50% - 75% de los pacientes con CID, mientras que hasta en 50% puede estar normal o acortado, lo cual se explica por la presencia de factores de la coagulación circulantes como la trombina o el factor Xa, los cuales aceleran la formación de fibrina (1).

El PTT –tiempo parcial de tromboplastina– puede estar prolongado en la CID fulminante por varias razones, pero es menos relevante que el PT. La degradación de los factores V, VIII, IX y XI mediados por la plasmina, prolonga el PTT. El PTT está anormal sólo en 50% – 60% de los pacientes con CID, y un resultado normal no puede descartar el diagnóstico. Igual puede estar normal o corto por las mismas razones

que para el PT, pues aun hay factores de coagulación circulantes (1).

Una prolongación en los tiempos de coagulación (PT o PTT) se presenta en 14% – 28 % de los pacientes (8).

La prolongación de los tiempos de coagulación refleja el consumo y la depleción de varios de los factores de la coagulación, lo cual se puede determinar al medir niveles de factores específicos como el V y VII. La medición en el plasma de esos factores puede revelar otras alteraciones en la coagulación como deficiencia de vitamina K, que puede deberse a una falla hepática asociada a la sepsis.

Es difícil diferenciar entre una enfermedad hepática severa y una CID, pues los dos son desordenes con iguales características desde el punto de vista de laboratorio. Hallazgos en el examen físico como la presencia de signos de hipertensión portal puede ayudar para diferenciar la enfermedad hepática. La enfermedad hepática, la deficiencia de vitamina K y la fibrinólisis se asocian a PT y PTT prolongados y, además, en hepatopatías suelen cursar con trombocitopenia e hipofibrinogenemia, lo cual hace el diagnóstico diferencial difícil. Un punto importante en el diagnóstico paraclínico diferencial es el dímero D, el cual sólo está elevado en CID. Niveles elevados de éste con falsos positivos (por método de aglutinación) pueden resultar en pacientes con factor reumatoideo positivo. Los métodos por ELISA no tienen falsos positivos, por lo cual están indicados en pacientes en quienes se debe establecer un diagnóstico diferencial (20). Además, es importante tener en cuenta que en las alteraciones derivadas de una enfermedad hepática usualmente tenderían a estabilizarse, mientras que pacientes con CID, por el contrario, tienden a deteriorarse rápidamente (2).

Ante la ausencia de especificidad de un estudio único para CID, se ha hecho necesaria la correlación de distintos parámetros para apoyar el diagnóstico, para lo cual se implementó un sistema de puntaje por el Subcomité de CID de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis, usando parámetros de laboratorio simples como el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina (PT), la determinación del fibrinógeno y de los productos de degradación de la fibrina. Este síndrome se puede diagnosticar según la definición del ISTH con cinco o más puntos (3,8).

Un resultado menor a 5 podría indicar, pero no confirmar una CID en proceso de establecerse. Estudios iniciales demostraron una sensibilidad de 93% y una especificidad de 98% para el diagnóstico de CID asociada a sepsis con este sistema; sin embargo, es clara la baja utilidad en la detección de cuadros de reciente inicio (9).

La escala de CID tiene una alta sensibilidad y especificidad y se considera un predictor independiente de mortalidad en UCIP (Tabla 1) (12).

Dada la asociación de la CID con la sepsis y la patogénesis de esta relación, la determinación de los niveles plasmáticos de fibrina soluble podría tener un papel importante en el diagnóstico, con una mayor certeza, con una sensibilidad estimada de 90% - 100%, pero con baja especificidad, y con amplias diferencias en los estudios al respecto (3). La determinación de la fibrina soluble y otros estudios más sensibles que permiten medir la generación de trombina, como la detección de la activación del fragmento F de la protrombina o de complejos trombina-antitrombina, permitirían una mayor fiabilidad en el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad de estos estudios va de 80%-90% para CID; sin embargo, la fibrina soluble es sensible y específica como marcador diagnóstico en CID, pero no está ampliamente difundida la técnica para su determinación, y, por tanto, en la práctica clínica al no ser un estudio rápido y accesible, no tiene utilidad por ahora (2,18).

Los productos de degradación de la fibrina pueden ser detectados por estudios específicos de ELISA o por aglutinación con látex para lograr resultados rápidos, sin embargo la mayoría de veces no pueden ser determinados, aunque su especificidad es alta para CID (1). Como una opción diagnóstica se estableció la medición del dímero D, que es un antígeno formado como resultado de la digestión de la red inicial de fibrina por la plasmina. Está unido a las cadenas gamma, que unen dos monómeros de fibrina en un coágulo, y aparece tras el efecto degradador de la plasmina. Los niveles elevados del dímero D tienen un alto valor predictivo positivo. El dímero- D es específico para la degradación de fibrina, mientras que los otros productos de degradación pueden ser positivos para fibrina o fibrinógeno (20).

Los estudios que permiten discriminar adecuadamente entre los productos de degradación ligados y

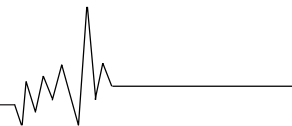
el fibrinógeno son muy limitados. Los altos niveles de los productos de degradación de la fibrina se pueden observar en otras situaciones clínicas como trauma, cirugía, inflamación y tromboembolismo venoso, lo cual confirma la sensibilidad del estudio y su baja especificidad (6).

La medición del fibrinógeno se ha usado de forma amplia en el diagnóstico de la CID, pero no es realmente muy útil. Este actúa como un reactante de fase aguda, que puede estar elevado en situaciones como el embarazo, durante el cual puede ser necesario descartar cuadros de CID. Además, a pesar del consumo del mismo, los niveles plasmáticos pueden permanecer altos por un largo tiempo. Puede ser útil cuando se correlaciona con un dímero D, un recuento de plaquetas y los tiempos de coagulación y de forma conjunta orientar el cuadro hacia una CID acorde a lo antes descrito (3). Sólo niveles muy bajos de fibrinógeno se asocian a CID severas (2,13,15). Los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, como el dímero D, pueden ayudar para diferenciar una CID de otras condiciones que se asocian a recuentos bajos de plaquetas o prolongación de tiempos de coagulación.

La determinación de los niveles en plasma de los inhibidores de la coagulación como la ATIII o la proteína C puede ser útil como información pronóstica. Bajos niveles de esos inhibidores están presentes en 90% de los casos (8). Existe evidencia que el grado de anormalidad en las pruebas de coagulación tiene relevancia patogénica, reflejando la extensión de la lesión orgánica y como predictor de desenlace. La medición de estos inhibidores usualmente indica bajos niveles, lo cual se ha correlacionado con un peor curso de la enfermedad, y, además, son la base de los estudios dirigidos a terapias efectivas en la CID, dada su importancia en la fisiopatología del cuadro clínico. Su sensibilidad en la fase inicial de la CID no es clara y usualmente aun cuando la clínica es rampante, 50% de los pacientes tiene niveles normales (17).

El diagnóstico paraclínico de la CID debería basarse en la determinación de algunas pruebas específicas en orden descendente como son (1):

- Profragmento 1 + 2
- Dímero- D
- Antitrombina-III





- Fibrinopéptido A
- Productos de degradación de la fibrina
- Recuento plaquetario
- PT
- Fibrinógeno
- PTT

La conversión de la protrombina a trombina es un paso inicial y esencial en la cascada de la coagulación. Esta activación resulta en la liberación de un fragmento inactivo de protrombina denominado F1 + 2, cuya determinación cuántica, por medio de pruebas de ELISA, es un marcador diagnóstico en la CID (1).

Para poder establecer un diagnóstico paraclínico de CID se deberían cumplir cuatro eventos primordiales (20):

- Activación procoagulante, con aumento en los niveles plasmáticos del profragmento 1 + 2, fibrinopéptidos A y B, complejos trombina-antitrombina (TAT) y fibrina soluble (representada en fibrina que no se unió al factor XIIIa) y descenso en el recuento plaquetario.

- Activación fibrinolítica, caracterizada por un aumento plasmático de dímero -D, otros productos de degradación de fibrina y fibrina soluble.

- Consumo inhibitorio, caracterizado por el aumento en los niveles plasmáticos de complejos TAT y descenso en los niveles de AT-III y de la actividad de la alfa2antiplasmina.

- Injuria terminal o falla orgánica, que se evidencia por el aumento sérico de la LDH y creatinina, acidosis e hipoxemia.

Estudios como el F1+2 no están disponibles, como otras tantas pruebas, lo cual limita las posibilidades de un diagnóstico oportuno y certero.

### Tratamiento

La piedra angular en el manejo de la CID es tratar la causa de base (2,5), aunque no siempre el control de la enfermedad basal logra controlar el proceso de coagulación anormal (5). El tratamiento de este desorden sin corregir previamente la enfermedad

**Tabla 2.** Algoritmo diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada instaurada.

**Paso 1.** Determinación del riesgo: ¿Tiene el paciente un desorden de base conocido que se asocie a una CID instaurada ?

- Si la respuesta es sí, proceda.
- Si la respuesta es no, no use este algoritmo.

**Paso 2.** Ordene pruebas globales de coagulación: recuento plaquetario, tiempo de protrombina (PT), fibrinógeno, monómeros de fibrina soluble o productos de degradación de fibrina.

**Paso 3.** Determine el puntaje global de las pruebas de coagulación:

- Recuento plaquetario ( $> 100 = 0$ ,  $< 100 = 1$ ,  $< 50 = 2$ )
- Elevación de los marcadores relacionados con fibrina (ej, monómeros de fibrina soluble /productos de degradación de fibrina)
  - no aumento: 0
  - aumento moderado: 2
  - aumento significativo: 3\*
- PT prolongado ( $< 3$  segundos = 0,  $> 3$  pero  $< 6$  segundos = 1,  $> 6$  segundos = 2)
- Niveles de fibrinógeno ( $> 1.0$  g/L = 0,  $< 1.0$  g/L = 1)

**Paso 4.** Calcule el puntaje

**Paso 5.** Si el puntaje es  $>$  o igual a 5: compatible con CID instaurada, repetir el puntaje diariamente.

Si es  $<$  5: sugestivo pero no confirma la ausencia de una CID instaurada. Repetir en 1 -2 días.

\* En estudios prospectivos, el valor del dímero D considerado moderadamente elevado es aquel alrededor del valor límite superior; un valor alrededor de cinco veces arriba del límite superior se considera significativo.  
Modificado de *Crit Care Clin* 2005; 21: 449-67.

predisponente conllevara al fracaso. Se requieren medidas de soporte, pero para el manejo definitivo no hay consenso. Si el paciente tiene CID y sangrado difuso por varios sitios, el manejo inicial de soporte es diferente de aquel con obstrucción trombotica de la vasculatura y falla multiorgánica secundaria.

Las estrategias terapéuticas actuales están dirigidas a atenuar o contrarrestar las múltiples fases de la cascada de la coagulación incluyendo la prevención de la inducción de citocinas, inhibiendo los procesos de la coagulación y promoviendo la fibrinólisis.

El enfoque en los últimos años se ha centrado en la evaluación de moléculas recombinantes antifibrinolíticas; sin embargo, en un futuro los esfuerzos deben estar dirigidos a combinar dos o más agentes para lograr un pronto y satisfactorio control de la CID (18).

Las modalidades de tratamiento para la CID incluyen terapias de reemplazo, anticoagulantes, concentrados de inhibidores de coagulación, inhibidores fibrinolíticos y nuevos agentes.

### **Anticoagulantes**

Teóricamente, la interrupción de la coagulación debería beneficiar a los pacientes con CID. La heparina puede inhibir de forma parcial la activación de la coagulación en casos relacionados con sepsis u otras causas, al inhibir el exceso de trombina generado. No hay estudios que hayan demostrado que su uso modifica de forma significativa los desenlaces más relevantes de CID (3). De hecho, su utilidad en sangrado está debatida (5).

Sin embargo, a pesar de que ampliamente se ha discutido el riesgo de sangrado en pacientes con manifestaciones de sangrado por CID (14), los estudios no han demostrado que el tratamiento con heparina realmente aumente la incidencia de hemorragias (5,18).

El uso de heparina es útil en la CID, especialmente en los pacientes con evidencia de tromboembolismo o depósitos extensos de fibrina, como ocurre en el curso de una púrpura fulminans o una isquemia acral (2-4,12,18).

Teóricamente el agente anticoagulante más efectivo en la CID debe ser un agente que afecte de forma directa la actividad del factor tisular. Existen estudios con este tipo de moléculas como el inhibidor recombinante

de factor tisular, el factor VIIa inactivado y un inhibidor recombinante conocido como NAPc2, que inhibe de forma específica al complejo formado entre el factor VIIa y el factor Xa; sin embargo, en los estudios de fase III el TFPI demostró que no había beneficios en la sobrevida de pacientes con CID asociada a sepsis (3).

Un nuevo anticoagulante con antitrombina III recombinante, el Hyrudin ha demostrado en modelos animales beneficios en el manejo de CID. Su función estaría enfocada en la atenuación de la activación de coagulación inducida por endotoxinas (4).

### **Plaquetas y plasma**

Bajos niveles de plaquetas y factores de coagulación pueden causar sangrados severos. La transfusión de plasma y plaquetas sólo está indicada en pacientes con sangrado activo y en quienes se requiere un procedimiento invasivo o están en riesgo de complicaciones mayores por sangrado (3).

En estos pacientes el tratamiento consiste en la administración de concentrado de plaquetas y plasma. La eficacia del reemplazo con plasma y plaquetas no se ha demostrado en estudios aleatorizados controlados (3,5,7,12).

Tampoco hay soporte para el uso de forma profiláctica de la administración de plaquetas o plasma en pacientes con CID, que aún no han sangrado o que no tienen un mayor riesgo de hacerlo.

Es necesario, por lo general, administrar grandes volúmenes de plaquetas para aminorar o corregir los desordenes de la coagulación.

Dentro del tratamiento de la CID no está contemplado el uso de factores de la coagulación, que podrían sustituir los altos volúmenes de plasma requeridos; sin embargo estos concentrados pueden estar contaminados con trazas de factores de coagulación activados que podrían exacerbar el desorden ya establecido de coagulación (2-4,14).

### **Concentrados de inhibidores de coagulación**

La restauración de las vías fisiológicas de anticoagulación parecería ser una terapia apropiada en la CID. El déficit de ATIII disminuye el efecto de la heparina cuando ésta es usada en pacientes con CID.





La antitrombina es el inhibidor más importante con acción sobre la trombina circulante (4). La antitrombina III es uno de los inhibidores naturales más importantes de la coagulación y todos los pacientes, de forma invariable, tienen una deficiencia en la antitrombina. La administración de este inhibidor en concentraciones suprafisiológicas ha arrojado resultados alentadores con respecto al descenso de parámetros de laboratorio, el acortamiento en la duración de la CID y la disminución del compromiso de la función orgánica; no obstante, estos estudios no han demostrado resultados estadísticamente significativos ni una reducción en la mortalidad en pacientes sépticos que avalen finalmente su uso, pero se estudia ahora la relación que puede tener sobre los resultados previos el uso concomitante de heparina (17,18).

Basados en el hecho que la actividad del sistema de la proteína C se ve disminuida y ésta contribuye de forma significativa a la fisiopatología de la CID, el suplemento con proteína C activada ha demostrado efectos benéficos en el curso de la enfermedad (3). Los resultados de un estudio dirigido por el Grupo Mundial de Estudio de la Proteína C Activada Recombinante (PROWESS) en pacientes adultos con sepsis, mostraron una disminución de la mortalidad a los 28 días y una resolución más rápida de la falla orgánica en los pacientes que recibieron APC (4). La reducción en la mortalidad se estimó entre 31% y 25% a los 28 días y se demostró un efecto antiinflamatorio y antiapoptótico. Su uso está contraindicado en trombocitopenia severa menor de 30.000, por el riesgo de sangrado intracerebral (5).

La proteína C activada recombinante (rhAPC) tiene licencia para su uso en sepsis severa en adultos, después de los resultados extraídos del estudio multicéntrico PROWESS, el cual demostró que la rhAPC a dosis de 24 mg/kg/h en infusión continua por 96 horas, reduce de forma significativa la mortalidad. En este estudio, 13% de los pacientes tenían niveles de proteína C normales, lo cual no se tomó en cuenta para el inicio del tratamiento, sugiriendo que la intervención se inició, en muchos casos, en una fase de la CID aún no instaurada (17). De la puntuación de la Sociedad Internacional se ha podido extrapolar que pacientes tratados con APC tienen mejor desenlace que aquellos que no la reciben (8).

En el panorama pediátrico, los resultados de algunos estudios no fueron igual de alentadores. Nadel y Goldstein demostraron en el estudio RESOLVE la ausencia de una reducción en la mortalidad de los niños sépticos tratados con la proteína C, por lo cual el tipo de recomendación para la misma es hoy 1B y no debería utilizarse en pacientes pediátricos (21,22). Esto ha sido ratificado en publicaciones recientes, de modo que con la evidencia actual no existe cabida para el uso de la proteína C activada (23).

Dado el papel fundamental de la vía extrínseca de la coagulación en la CID, la inhibición del factor tisular es un punto clave en el manejo del síndrome, pues su inhibición lograría bloquear la generación de trombina asociada a las endotoxinas. El inhibidor recombinante TFPI disminuye la falla orgánica y reduce la mortalidad global a los 28 días durante endotoxemias, de manera dosis dependiente, pero no ha mostrado una reducción directa de la mortalidad de forma estadísticamente significativa y los estudios de fase III no evidenciaron beneficios en la mortalidad para los pacientes con sepsis (4,12,17).

### **Agentes antifibrinolíticos**

El tratamiento antifibrinolítico es eficiente en pacientes con sangrado, pero su uso en CID no está recomendado. Si la injuria intravascular inicia con el depósito de la fibrina, inhibir los sistemas de fibrinólisis no pareciera adecuado. Sin embargo, algunos pacientes con CID asociada a cáncer, como la leucemia promielocítica aguda, se encuentran en un estado de hiperfibrinólisis y se verían beneficiados del tratamiento antifibrinolítico, pues logra controlar la coagulopatía (2).

### **Nuevos agentes (4)**

Dada la importancia de los mecanismos inflamatorios en el inicio de la CID, se ha creado un modelo murino en el cual se busca bloquear la adhesión leucocitaria/plaquetaria y el inicio de la coagulación con anticuerpos antiselectina y heparina.

Otros estudios están dirigidos al uso de IL-10 recombinante, una citocina antiinflamatoria que podría modular la activación de la coagulación.

Igualmente, se busca implementar el uso de anticuerpos monoclonales contra TNF, los cuales se



han probado en pacientes sépticos con resultados prometedores.

Más recientemente se ha demostrado una atenuación en la activación de la coagulación y de la fibrinólisis, así como de las células endoteliales, en casos de endotoxemia humana con el uso de la MAPK, una proteincinasa p38 mitógena activada, con un importante componente en la generación de señales intracelulares que median la respuesta inflamatoria infecciosa y no infecciosa.

La inhibición de la vía del factor tisular/factor VIIa jugaría un papel importante en el control de la CID, por lo cual se ha buscado el desarrollo de anticuerpos contra este sistema.

El uso de glucocorticoides exógenos o el aumento de los endógenos circulantes, como la ACTH, es un factor asociado al desarrollo de CID, lo cual debería hacer pensar en el manejo de pacientes en quienes el uso de corticoides es necesario por su condición clínica de base (por ejemplo TCE). Los esteroides se asocian a la precipitación de monómeros de fibrina asociados al SFOM y a la liberación de factores que estimulan la coagulación (1).

### Conclusiones

La CID no es una enfermedad por sí sola, siempre es secundaria a una patología de base.

Es un estado procoagulante resultado de la activación de la coagulación, la inhibición de los mecanismos anticoagulantes y la supresión del sistema fibrinolítico.

La causa más común de CID es la sepsis bacteriana, y en segundo lugar el trauma severo.

La correlación entre el sistema de coagulación y el sistema de respuesta inflamatoria es fundamental para el entendimiento de la CID. El principal mediador proinflamatorio de la activación de la coagulación es la IL-6.

La generación de trombina en la CID está exclusivamente mediada por la vía extrínseca de la cascada. La iniciación de la coagulación en procesos sépticos es dependiente del factor tisular (FT).

Todos los anticoagulantes fisiológicos, como la antitrombina III, la proteína C y el inhibidor del factor tisular, están alterados en los pacientes con CID.

El sistema fibrinolítico en la CID está ampliamente suprimido en el momento de mayor actividad procoagulante. Esta inhibición es causada por el incremento en el plasma de los niveles del inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno (PAI-1).

Aunque el sangrado es el signo más relevante y predecible de la CID, como resultado de la reducción plaquetaria y de los factores de coagulación, la falla orgánica es, en la mayoría de casos, el hallazgo más frecuente.

El riesgo de mortalidad y morbilidad asociado a CID depende de la enfermedad de base predisponente y la severidad de la coagulación intravascular. La CID por sí sola aumenta el riesgo de falla orgánica y de muerte y se considera un predictor independiente de mortalidad, en los escenarios de cuidado crítico.

No existe una escala que correlacione la falla orgánica y la CID, por lo cual es útil en pacientes pediátricos la implementación de un sistema como el PRISM III en niños.

El diagnóstico de CID está basado en la presencia de alguna patología predisponente y el uso de parámetros de laboratorio simples como el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina (PT), la determinación del fibrinógeno y de los productos de degradación de la fibrina. Este síndrome se puede diagnosticar según la definición del ISTH con cinco o más puntos.

El sistema de puntuación para CID es fácilmente implementable en pacientes en la UCIP y al igual que en los adultos se considera un predictor de mortalidad en niños con sepsis y choque, con resultados confiables.

La determinación del PT o tiempo de protrombina es el tiempo que tarda la cascada en producir la protrombina. La vía intrínseca se mide por medio del tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y la extrínseca por el tiempo de protrombina (PT).





Los niveles elevados del dímero D tienen un alto valor predictivo positivo. El dímero- D es específico para la degradación de fibrina.

Bajos niveles de antitrombina III se asocian a mayor mortalidad.

Una función fibrinolítica inadecuada de la proteína C se asocia a mayor incidencia de falla orgánica y mortalidad.

La heterogeneidad de las causas de base de la CID y de su presentación clínica hace particularmente difícil el abordaje diagnóstico y terapéutico de este síndrome.

Aunque cada día exista la posibilidad de nuevos medicamentos que aborden en diferentes puntos de la fisiopatología a la CID, el tratamiento principal se debe basar primero en el control de la enfermedad causante del síndrome.

La eficacia de la transfusión de plasma y plaquetas no está basada en estudios aleatorios controlados, pero parece razonable dada la patogenia del cuadro, que implica un consumo en estos factores.

El uso de heparina está indicado únicamente en pacientes con CID aguda y manifestaciones tromboembólicas, como la púrpura fulminans y la isquemia acral.

La administración de proteína C activada recombinante en sepsis severa en adultos, redujo la mortalidad de 31% a 25% a los 28 días. En la población pediátrica, por el contrario, la mortalidad aumentó, al igual que las complicaciones trombóticas, por lo cual su uso no está recomendado en niños.

Existe la esperanza que con el mayor entendimiento de la fisiopatología de la CID, con la apreciación del papel central de la generación intravascular de trombina y su propagación, que precipita la continuidad del ciclo por activación de las vías de la coagulación y proinflamatorias, surjan medicamentos con la eficacia para suprimir tanto el inicio de la coagulación como las vías inflamatorias. Además, se espera poder extrapolar de ese conocimiento métodos de diagnósticos rápidos y fácilmente aplicables en la práctica clínica, que también permitan definir la evolución y la respuesta al tratamiento.

## Bibliografía

1. Rodger L. Bick Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 149-76.
2. Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. *New Eng J Med* 1999; 34(8).
3. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation: What's New? *Crit Care Clin* 2005; 21: 449-67.
4. Franchini Massimo, Manzato Franco. Update on the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *Hematology* 2004; 9: 2,81-85.
5. Cheng Hock Toh and Michael Dennis. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 2003; 327: 974-7.
6. Ören, H., Cingöz, I., Duman, M., Yılmaz, S. and Irken, G. Coagulation in pediatric patients: Clinical and Laboratory Features and Prognostic Factors Influencing the Survival. *Pediatric Hematol Oncol* 2005; 22: 679-88.
7. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation. *TATM* 2003; 4: 212-7.
8. Levi M. The Coagulant Response in Sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 627-42.
9. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for Overt DIC. *Am J Hematol* 2003; 74: 17-22.
10. Okabayashi K, Wada H, Ohta S, Shiku H, Nobori T, Maruyama K. Hemostatic Markers and the Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score in Patients With Disseminated Intravascular Coagulation in an Intensive Care Unit. *Am J Hematol* 2004; 76: 225-9.
11. Khemani RG, Bart RD, Alonzo TA, Hatzakis G, Hallam D, Newth C. Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med* 2009; 35: 327-33.
12. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124: 567-76.
13. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; 35: 2191-5.
14. Stewart C. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Aust Crit Care* 2001; 14: 71-5.
15. Kumar R, Gupta V. Disseminated Intravascular Coagulation: Current concepts. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 733-8.
16. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004; 36: 41-9.
17. Cheng Hock Toh, Michael Dennis. DIC 2002: A review of disseminated intravascular coagulation. *Hematology* 2003; 8: 65-71.
18. Levi M. Pathogenesis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation in the Septic Patient. *J Crit Care* 2001; 16: 167-77.
19. Lee WL, Downey GP. Coagulation inhibitors in sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1701-1706.
20. Michael J. Carey and George M. Rodgers. Disseminated Intravascular Coagulation: Clinical and Laboratory Aspects. *Am J Hematol* 1998; 59: 65-73.
21. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 836-43.
22. Phillip R. Dellinger et surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
23. Brierley J, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009; 1-23.



## Sueño y delirium en el paciente crítico

### Sleep and delirium in the critically ill patient

Carmelo Dueñas Castell<sup>(1)</sup>; Guillermo Ortiz Ruiz<sup>(2)</sup>; Adlay Martínez<sup>(3)</sup>

#### Resumen

El sueño es prioritario para la vida. Múltiples factores, derivados de la enfermedad de base, el tratamiento, comorbilidades, el ambiente de la UCI y algunas intervenciones favorecen la alteración del sueño y la presentación de complicaciones secundarias, entre ellas el delirium.

A pesar que se ha trabajado mucho en el monitoreo y manejo adecuado del sueño y se han propuesto múltiples estrategias para prevenir las alteraciones del sueño en pacientes críticos, muy poco se ha hecho sobre el monitoreo, prevención y manejo del delirium en estos pacientes. En los últimos 5 años se ha incrementado notoriamente el interés por el delirium en pacientes críticos. Prueba de ese interés son las encuestas de evaluación del tema, los estudios de cohortes y los estudios clínicos controlados evaluando intervenciones terapéuticas. Revisamos la literatura correspondiente y aspectos fisiopatológicos para luego resumir las herramientas de monitoreo, así como esquemas de tratamiento y prevención.

**Palabras clave:** delirium.

#### Abstract

Sleep is of capital importance for life. In the critically ill patient, many factors lead to disturbances of sleep and to secondary complications of these disturbances. Such factors can be derived from the primary disease or its treatment, as well as from comorbidities, the ICU-environment and some interventions.

Although much work has been done on the adequate monitoring and management of sleep in critically ill patients, and multiple strategies have been proposed to prevent sleep disturbances in these patients, little has been done with regard to monitoring, preventing and managing delirium in these cases. Interest for delirium in critically ill patients has increased notoriously during the past 5 years. Assessment surveys, cohort studies and controlled clinical trials aimed at evaluating therapeutic interventions give proof of this interest. This paper reviews the literature on the subject and its pathophysiological aspects, and then addresses monitoring tools, as well as treatment and prevention strategies.

**Key words:** delirium.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 86-98.**

#### El problema

El sueño es un proceso con una dinámica compleja y es fundamental para el ser humano (1), hasta tal punto que, cuando falta, da lugar a graves consecuencias fisiológicas y a desenlaces clínicos adversos (2). Existen múltiples factores que potencialmente pueden alterar el sueño en el paciente crítico, al tiempo que hay una incrementada presentación de delirio en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El vínculo entre

la privación de sueño y el delirio se ha estudiado durante muchos años, pero aún se desconoce si el delirio causa privación de sueño o si el delirio es un trastorno causado por la alteración de la estructura del sueño o por variaciones en el ritmo circadiano. Aunque aún no se conocen claramente sus mecanismos hay varias hipótesis al respecto y la alteración en determinados neurotransmisores asociados con el sueño y el delirio son la base de la investigación actual.

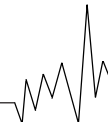
(1) Profesor Universidad de Cartagena. UCI Hospital Bocagrande. UCI Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena, Colombia.

(2) Profesor Universidad del Bosque. Jefe UCI Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia

(3) Residente Medicina Interna, Universidad del Sinu. Montería, Colombia.

Correspondencia:  
crdc2001@gmail.com

Recibido: 20/01/2009.  
Aceptado: 26/01/2009.





Muchos factores de riesgo han sido implicados en el desarrollo de la privación de sueño y del delirio. Aunque algunos son únicos para cada fenómeno, otros factores son compartidos. Por ejemplo, los sedantes y analgésicos pueden contribuir al desarrollo de la privación de sueño y delirium.

Los pacientes críticos en la UCI tienen riesgo de presentar ansiedad, agitación, combatividad, delirium y síndromes de abstinencia por privación (opiáceos, alcohol, nicotina, etc.). Es indispensable diagnosticar con la mayor exactitud estas manifestaciones clínicas porque de ello depende su manejo adecuado (3).

El delirium es tan frecuente en UCI que existen reportes hasta de 62% a 82% de incidencia, especialmente en ventilación mecánica (4). El delirium genera agitación en el paciente, puede llevarlo a rechazar la medicación o favorecer caídas, fracturas, mala adaptación o limitaciones con la rehabilitación (3-6). Igualmente, prolonga la estancia e incrementa la mortalidad a 6 meses (4) e incrementa los costos hasta en 39% (4).

El delirium, por definición, es una alteración cognitiva y de la conciencia y por anomalías fisiológicas, que puede ser heraldo de otra patología no detectada.

Hay varias herramientas para detectar el delirium, incluyendo la Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) y la lista de chequeo de delirium en UCI (Intensive Care Delirium Screening Checklist) (4). Ambas pueden ser realizadas por enfermeras en tan solo unos pocos minutos y varias veces al día.

Aunque la tendencia muestra una mejoría en el monitoreo del delirium, de 12% a 33%, es muy poco si se compara con cifras hasta de 88% que usan escalas de sedación específica. Un 59% regularmente evalúa delirium, pero más de 66% no usa un instrumento validado (4). Aunque estas cifras han mejorado en los últimos 10 años, son aún muy bajas si las comparamos con la frecuencia de monitoreo de la sedación que son hasta de 88% (4)

Los pacientes en UCI tienen monitoreo continuo de ritmo cardiaco, oximetría de pulso, estudios de laboratorio, radiología, etc, pretendiendo monitorizar el estado de su enfermedad. El monitoreo del delirium es menos invasivo, menos

costoso y potencialmente más sensible que cualquiera de los arriba mencionados.

Hasta hace muy poco no había instrumentos para detectar en la UCI el delirium en pacientes bajo ventilación mecánica ya que los disponibles requerían comunicación verbal para hacer la detección (método de desarrollo de delirium) (4); no obstante, a partir de 2000 se cuenta con dos instrumentos fáciles de usar (la lista de chequeo en UCI (ICDSC) y el método para detectar confusión en UCI (CAM-UCI) (4-8).

### **Sueño normal**

El sueño es un estado fisiológico complejo y necesario para la vida. Está constituido por dos fases: movimientos oculares no rápidos (NREM) y movimientos rápidos oculares (REM), cada una de ellas tiene características anatómicas, fisiológica y conductuales diferentes (9).

Cada período de sueño se compone de cuatro a seis ciclos en toda la noche, con duración de 90-110 min en los cuales la persona progresa de alerta, a sueño ligero y sueño profundo (10).

Durante el estado de alerta, el individuo con los ojos cerrados, muestra actividad alfa en el EEG; el estado I es la transición de alerta a sueño y se caracteriza por el reemplazo del patrón alfa por uno de bajo voltaje y patrón de frecuencia mixta; éste también se conoce como sueño ligero y corresponde a un 3%-8% de la noche. El estado II tiene una duración de 40%-55% del sueño total y se caracteriza por un incremento en la amplitud del EEG. El estado III corresponde a 20% del tiempo total de sueño y se caracteriza por una transición en el EEG a ondas con una alta amplitud. En el sueño REM se reduce la actividad muscular y ocupa 20%-25% del total del sueño (11).

### **Mecanismos del sueño**

Los mecanismos del sueño todavía no están bien definidos, sin embargo, existe una vía neuronal que regula el ciclo sueño-vigilia (10). Esta vía consiste principalmente en la activación del sistema reticular ascendente (RAAS), el núcleo basal del hipotálamo y las zonas laterales, y el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) en el hipotálamo anterior. Tanto el RAAS como el núcleo basal del hipotálamo lateral

contienen los neurotransmisores que median en la vigilia y también el sueño (12-15). El VLPO es responsable de la aparición del sueño (7). La regulación de los ciclos de sueño-vigilia se presentan como una interacción entre RAAS y VLPO, comúnmente llamado el «flip-flop switch» porque ambos, RAAS y VLPO, son mutuamente inhibidores (12). Es decir, cuando el RAAS está «encendido»(durante la vigilia), provoca que el VLPO, a su vez, esté «apagado». Cuando VLPO está «encendido»(durante sueño), el RAAS está «apagado». La vigilia es producida por la activación de las neuronas en el RAAS y la inhibición de las neuronas en el VLPO, mientras que el sueño es promovido por la activación de las neuronas VLPO y la inhibición de neuronas RAAS (12).

El mecanismo «flip-flop switch» es estabilizado por orexina (hypocretin), un péptido producido en el hipotálamo lateral (16). Orexina refuerza el RAAS (lo que permite el mantenimiento de la vigilia) y evita la transición inapropiada al estado de suspensión (12). Por otra parte, cuando VLPO está activado, inhibe tanto las neuronas monoaminérgicas y orexinérgicas para mantener el sueño (16,17).

El ciclo sueño-vigilia también se ve influido por el ritmo circadiano. También conocido como el proceso modelo C, que se rige por el núcleo supraquiasmático (SCN) situado en el hipotálamo anterior, por lo general al que se denomina como el reloj biológico. La contribución del SCN al ciclo sueño-vigilia depende de los aportes recibidos de las células ganglionares de la retina, glándula pineal, y RAAS, así como de las proyecciones indirectas del SCN al RAAS y al VLPO. El SCN está involucrado en la regulación de la secreción de la melatonina producida por la glándula pineal (1). La melatonina participa en el mantenimiento de los ritmos circadianos y los ciclos de sueño-vigilia (18).

### La privación de sueño

Para mantener el equilibrio entre el sueño y la vigilia, es importante que los mecanismos implicados en estos actúen de manera adecuada.

Sin embargo, varios factores pueden influir negativamente en tales mecanismos ya que provocan una alteración en los ciclos de sueño-vigilia que, posteriormente, reducen la cantidad o calidad del sueño.

### Consecuencias de la privación de sueño

**Fisiológicas:** incluyen un aumento de la sensibilidad al dolor (19,20), reducción en el volumen espiratorio forzado y en la capacidad vital forzada (21), así como un incremento del tono simpático, disminución en la modulación cardíaca parasimpática (22), deterioro de la respuesta inmunitaria (23,24) y alteración de los sistemas metabólicos y endocrinos (25).

**Comportamiento:** incluyen efectos en la atención, el rendimiento psicomotor, aumento de la somnolencia diurna, alteraciones en el estado de ánimo, fatiga e irritabilidad (26). Se debe tener en cuenta que puede existir un fenómeno de rebote REM, el cual se define como un porcentaje por encima de lo normal de sueño REM, a menudo por encima del 300%, después de un periodo de supresión REM (27,28) e incluye exacerbaciones de la actividad autonómica, que se ven normalmente durante periodos REM. El rebote REM puede ocasionar taquicardia, arritmias cardíacas, inestabilidad hemodinámica e hipoxemia.

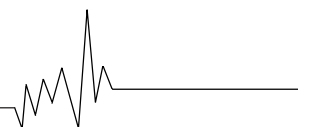
### Interrupción del sueño en pacientes de la UCI

La interrupción del sueño es muy común en los pacientes críticamente enfermos (29,30). Existen datos sobre la fragmentación del sueño en la UCI lo cual disminuye el porcentaje del estado profundo de sueño; el número total de horas dormidas en un periodo de 24 horas es de 7-9 horas, pero aproximadamente 50% del sueño ocurre en cortos periodos (31-34). El delirium es una importante complicación de cualquier enfermedad aguda; los datos disponibles muestran que se puede desarrollar en 20%-50% de los pacientes sin ventilación en UCI y en más de 80% de los pacientes que requieren ventilación mecánica (4). Son muchos los factores que influyen en el desarrollo de la interrupción del sueño, entre ellos enfermedad primaria, medicación, interacción con personal médico y de enfermería comparados, así como los niveles de ruido y de luz (35).

### Sueño en pacientes en UCI

Dos trastornos principales del sueño se han encontrado en pacientes de la UCI: parasomnias y disomnias.

**Parasomnias:** incluyen reacciones fisiológicas o eventos específicos de comportamiento durante el sueño o las fases de transición sueño-vigilia, que no están aso-





ciados con anomalías del ciclo sueño-vigilia en sí (36). Una de las parasomnias es el trastorno de la conducta del sueño REM, que se caracteriza por la pérdida de atonía, aumento de la actividad músculo-esquelética y sueños vívidos (36); se ha reportado en pacientes en UCI con síndrome de Guillain-Barre (37). Se sugiere que trastornos del sueño REM pueden estar asociados con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, pérdida de neuronas dopaminérgicas o alteraciones del sistema motor (38).

**Disomnias:** según la Academia Americana de Medicina del sueño [36], las disomnias incluyen los trastornos relacionados con la incapacidad para iniciar o mantener el sueño. En concreto, se trata de un trastorno con un patrón irregular de sueño-vigilia que puede afectar a los pacientes en UCI.

El sueño en los pacientes la UCI es a menudo fragmentado debido a los despertares frecuentes. Los estudios demuestran que la estructura de su sueño se altera con la permanencia de la luz y menos sueño REM; con un tiempo total de sueño promedio entre 2,1 y 8,8 h, y no es continuo (37-42).

De hecho, se ha observado que en pacientes críticos, el sueño ocurre en 50-67% de la noche (39-43) y 54%-57% del día (30-33), lo que sugiere que en el ritmo circadiano y en el sueño se ve afectada la calidad. Uno de los factores predisponentes para el desarrollo de este tipo de disomnia es el reposo en cama prolongado (36).

La alteración del ciclo de luz-oscuridad también puede contribuir a la alteración en el ritmo circadiano (36). La exposición a la luz es la principal señal externa para el mantenimiento del ritmo circadiano, pero en la UCI, generalmente, la exposición a la luz natural

está limitada. Además, la alteración en el ritmo circadiano se ha vinculado con el deterioro en la secreción de la melatonina, la cual, se ve afectada por factores tan diversos como la ventilación mecánica, la severidad de la enfermedad, medicamentos y factores ambientales (37,43-47) (Tabla 1).

Muchos factores contribuyen a la perturbación del sueño en los pacientes de UCI (Tabla 1). Sobre la base de la evidencia disponible, el ruido, la atención al paciente, y el modo de ventilación mecánica son tres factores que interactúan (40-43). En concreto, los pacientes en modo de ventilación de presión soporte mostraron más alerta y despertares que los que estaban en ventilación controlada. El núcleo supraquiasmático (SCN) recibe la información de la luz y la oscuridad por estímulos ambientales a través de la retina y regula la secreción de la melatonina por la glándula pineal (41-43).

Sin embargo, un estudio reciente no encontró diferencias en la frecuencia despertares entre tres modalidades ventilatorias (asistido, controlado, presión de soporte) (44). La severidad de la enfermedad parece influir en la privación de sueño, pero se necesitan más estudios para investigar esta relación (45). La mayor parte de la acción de las terapias farmacológicas utilizadas en pacientes en UCI han demostrado que afectan la estructura del sueño (33,46-51). Un estudio con pacientes en estado crítico mostró una reducción en el sueño REM, con terapia intermitente con benzodiazepina (52). Todos estos factores podrían interactuar para afectar negativamente a la estructura del sueño y la evolución de los pacientes.

La privación de sueño genera consecuencias graves sobre el paciente crítico:

**Tabla 1.** Factores de riesgo para privación de sueño en UCI.

Factor	Comentario
Dolor	
Enfermedad aguda	Sepsis, estados de mala perfusión, etc
Ruido	
Cuidado del paciente	Cambios de posición, curaciones, procedimientos, etc
Anomalía de la estructura del sueño	Por tratamiento farmacológico
Alteración ciclo circadiano	Alteración en secreción de serotonina

1. Alteración inmune
2. Estrés
3. Fatiga
4. Disminución de la concentración
5. Delirium

### Delirium

El delirium se caracteriza por la aparición de una grave perturbación en la conciencia, en la que se altera la percepción o la cognición (53) (Tabla 2). Puede fluctuar a lo largo del día y normalmente se desarrolla en un período corto de tiempo (horas a días) (54,55). La perturbación de la conciencia incluye falta de atención o la incapacidad para concentrarse en los estímulos externos y las ideas (56). Los cambios en la cognición pueden afectar a la orientación, la memoria y el idioma (57). La perturbación incluye ilusiones o alucinaciones (58). El delirium puede ser precedido de agitación, ansiedad, irritabilidad, distracción o alteración del sueño (59). A fin de mejorar el reconocimiento del delirium, se ha clasificado en tres subtipos clínicos: hiperactivo, hipoactivo, y mixto (60-66):

**1. Delirium hiperactivo:** definido por la presencia de, al menos, tres de los siguientes hallazgos: hipervigilancia, inquietud, hablar rápido y alto, irritabilidad o rabia, combatividad, impaciencia, falta de cooperación, risa, lenguaje vulgar, cantar, euforia, vagar, asombro fácil, distractibilidad, pesadillas, pensamientos persistentes (61). Es más fácil de reconocer y se presenta en, aproximadamente, 30% de los casos(66).

**2. Delirium hipoactivo:** definido por la presencia de, al menos, cuatro o más de los siguientes: inconsciencia, letargia, disminución de la alerta, mirada fija, lenguaje lento y escaso, apatía y disminución de la actividad motora. Es más difícil de reconocer y puede ser diagnosticado erróneamente como depresión o demencia (62); origina 24% de los casos de delirium (66).

**3. Delirium mixto:** la mezcla de delirium se alterna entre las características de ambos hiperactivo y hipoactivo (61); ocasiona 46% de casos de delirium, aproximadamente(66).

### Delirium en pacientes en UCI

La aparición de delirium en la UCI es más común de lo que se piensa, pues puede afectar entre 11% y 87% de los pacientes(53-57). Pacientes médicos desarrollan predominantemente un delirium de tipo mixto (55%), seguido por delirium hipoactivo (43,5%) y sólo 1,6% muestran delirium hiperactivo (57-71). Por el contrario, en el trauma quirúrgico se presenta más delirium hipoactivo (60%) que de tipo mixto (9 %) o hiperactivo (1%) (58-71).

Hay muchos factores de riesgo asociados con el delirium en pacientes en UCI (63-71). Estos factores afectan al huesped y están asociados a una enfermedad crítica e igualmente pueden ser producidos por el personal de atención en salud (Tabla 3).

La presencia de delirium se asocia con estancia hospitalaria prolongada, mayores costos y mayor mortali-

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de delirium DSM-IV-TR (53-57).

Criterio	
A	Alteración de conciencia: reducida claridad de conciencia del ambiente, con pobre capacidad de enfocar, sostener o fijar la atención
B	Cambios cognitivos: déficit de memoria, desorientación, disturbios del lenguaje
C	Desarrollo de una alteración perceptiva que no es mejor explicada por una demencia pre-existente
D	Alteraciones desarrolladas en un corto período (horas o días) y tienden a fluctuar durante el día
E	Evidencia de historia, examen físico o laboratorio que la alteración es causada como consecuencia fisiológica de una condición médica general

Datos de la APA, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 129.





dad (2,59-61). Sólo un estudio se ha llevado a cabo para determinar la predisposición genética para el delirium en los pacientes de UCI (62), el cual demostró una asociación significativa entre el genotipo de la apolipoproteína E4 y una mayor duración del delirium.

### Diagnóstico de delirium

Entre los instrumentos para la medición del delirium, la Lista de Chequeo del Delirium en UCI (ICDSC) y la CAM-UCI tienen buenas propiedades de psicometría y es más factible su uso en pacientes críticos. Ambas se basan en criterios de delirium según el DSM-IV. La ICDSC (Tabla 4), desarrollada por Bergeron (72), consta de ocho dominios (alteración del nivel de consciencia, falta de atención, desorientación, alucinaciones, psicosis, delirium, agitación psicomotora o retraso, inadecuación de la oración o el estado de ánimo, perturbación del ciclo sueño-vigilia y los síntomas de fluctuación) con las descripciones que facilitan su aplicación. Sin embargo, algunos dominios pueden ser difíciles de evaluar o pueden ser mal interpretados; la ICDSC está limitada por la variabilidad en su interpretación. Ha demostrado tener una excelente sensibilidad (9%), sin embargo, su especificidad es menor de 64% (72), permitiendo que otras condiciones puedan ser erróneamente identificadas como delirium.

La CAM-UCI (Tabla 5) fue desarrollada para identificar el delirium en pacientes con o sin ventilación mecánica (73). Este instrumento utiliza un algoritmo

con cuatro dominios: aparición aguda de estado mental o la fluctuación de los cambios, falta de atención, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de consciencia. La CAM-UCI se ha validado en una población más grande de pacientes críticos que la ICDSC, incluye herramientas y preguntas que reducen la subjetividad y pese a que requiere una formación, es un instrumento fácil de aplicar, que demora aproximadamente 2 minutos (73). Esta escala ha sido propuesta como el instrumento de monitoreo del delirium en pacientes críticos (74).

### Prevención y tratamiento

Hay dos tipos de estrategias en el manejo del delirium: farmacológica y no farmacológicas (Tabla 6).

Una reciente encuesta publicada en Australia confirma que mientras la sedación es monitorizada y manejada adecuadamente en más de 70%, menos de 9% de las UCI participantes evalúan el delirium en sus pacientes (84). Por otro lado, en una encuesta realizada en 1384 profesionales de la salud se reportó que un 59% evaluaba el delirium (85). Lamentablemente, sólo 33% usaba una escala validada para delirium. La mayoría respondió que manejaba el delirium con haloperidol, antipsicóticos atípicos, benzodiazepinas y un menor porcentaje empleaba propofol, dexmedetomidina y narcóticos (85). El frecuente empleo de drogas como narcóticos y benzodiazepinas en pacientes con delirium es una

**Tabla 3. Factores de riesgo de delirium en UCI (63).**

Huésped	Enfermedad crítica	Iatrogénicos
Edad	Acidosis	Inmovilización (Catéteres, inmovilizadores)
Alcoholismo, drogadicción	Anemia	
Polimorfismo APOE-4	Fiebre/hipotermia/infección/sepsis	Medicamentos: Sedantes, analgésicos
Deterioro cognitivo previo	Hipotensión	Trastornos del sueño
Depresión	Trastornos metabólicos (Na, K)	Mal control del dolor
Hipertensión	Enfermedad respiratoria	
Tabaquismo	gravedad de enfermedad (APACHE II)	
Diabetes	Secreción inadecuada de melatonina	
Trastornos visuales/auditivos	Hiper o Hipotiroidismo	
Fractura de cadera		



muestra clara del poco conocimiento que existe sobre esta patología, ya que se ha sugerido ampliamente que estas drogas son claros factores de riesgo para el desarrollo de delirium. Un estudio de cohorte prospectivo, reportado en línea y en espera de próxima publicación, demostró que el uso de benzodicepinas y opioides se asoció con mayor frecuencia y duración de episodios de delirium en pacientes críticos(86), en esta publicación, 79% de los pacientes presentó delirium (86). Por otro lado, dos recientes revisiones las coloca entre el grupo de drogas que con más frecuencia ocasionan delirium (87,88) (Tabla 7).

Recientes publicaciones comparando midazolam, lorazepam y dexmedetomidina han reportado que el uso de esta última está asociado con menos frecuencia de delirium, menos días de ventilación mecánica y menor estancia en UCI, reforzando la utilidad de dicha droga en prevenir el delirium en UCI (89-91). Por otro lado, en 102 pacientes críticos se describió

que la dexmedetomidina lograba controlar el delirium al tiempo que ofrecía suficiente sedación (92).

### Conclusión

El delirium es tan frecuente en UCI que existen reportes hasta de 62% a 82% de incidencia, especialmente en ventilación mecánica. El delirium genera agitación en el paciente, puede llevarlo a rechazar la medicación o favorecer caídas, fracturas, mala adaptación o limitaciones con la rehabilitación; igualmente, prolonga la estancia e incrementa la mortalidad a 6 meses e incrementa los costos hasta en 39%. Existen dos herramientas para monitorizar el delirium: CAM-ICU y ICDS. Ambas validadas y fáciles de llenar. Sin embargo, el delirium es poco evaluado y, lógicamente, su manejo y prevención es insuficiente.

Varias estrategias farmacológicas y no farmacológicas pueden ser fundamentales en la prevención y tratamiento del delirium.

**Tabla 4.** Lista de chequeo del delirium (72).

Parámetro	Descripción
Nivel de conciencia alterado	
A	No respuesta
B	Respuesta a estímulo intenso y repetido
C	Respuesta a estímulo leve o moderado
D	Despertar normal
E	Respuesta exagerada a estímulo normal
Inatención	Dificultad en seguir instrucciones o fácilmente distraído
Desorientación	En tiempo, lugar o persona
Alusionaciones-delusiones-psicosis	Manifestaciones clínicas o comportamiento sugestivo
Agitación psicomotora o retardo	Agitación que requiere drogas, inmovilización
Lenguaje. Estado de ánimo inapropiados	Lenguaje incoherente
Disturbios del ciclo sueño-despertar	Dormir < 4 horas al día, dormir de día o despertar de noche
Fluctuación de síntomas	Síntomas que ocurren con intermitencias
Total de puntaje	0 a 8

Si es A o B ningún otro ítem se medirá en el día





La aplicación de la escala CAM UCI se hace en dos pasos (74):

1. Evaluación de la sedación (RASS) (Tabla 4)
2. Evaluación del delirium

**Primer paso: evaluación de la sedación**

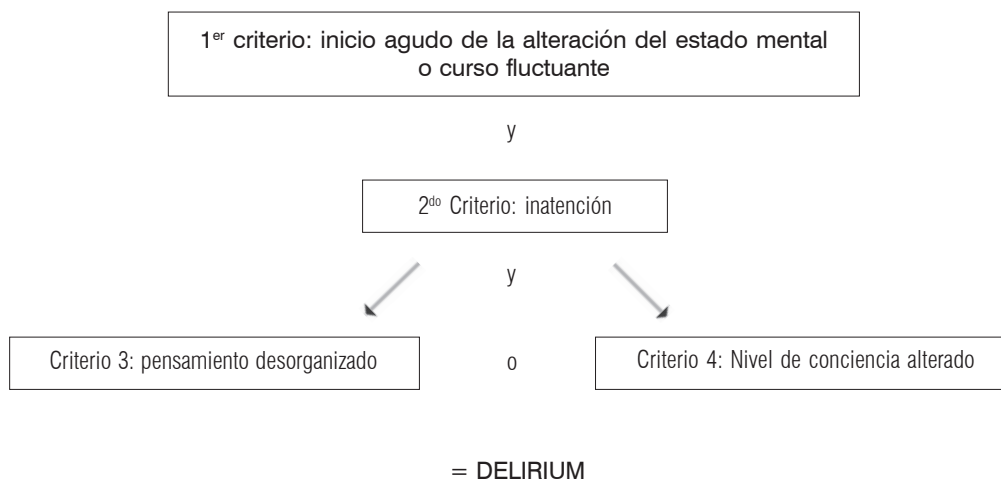
Escala de agitación y sedación de Richmond: RASS\*

Puntaje	Término	Descripción	
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo	
+3	Muy agitado	Se jala o retira los tubos o catéteres; agresivo	
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el ventilador	
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos	
0	Alerta y calmado		
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (apertura y contacto ocular) al llamado verbal (> 10 segundos)	} Estimulación verbal
-2	Sedación leve	Despierta brevemente al llamado verbal con contacto ocular (< 10 segundos)	
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular al llamado verbal (pero sin contacto visual)	
-4	Sedación profunda al estímulo físico	Sin respuesta al llamado verbal, pero hay movimiento o apertura ocular	} Estimulación física
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o estímulo físico	

Si RASS es -4 ó -5, deténgase y reevalúe al paciente posteriormente

Si RASS es mayor a -4 (-3 a +4), entonces proceda con el segundo paso

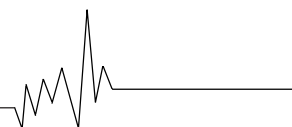
**Segundo paso: evaluación del delirium**



**Tabla 5.** Escala CAM-UCI (73,74).

Criterios y descripción del CAM-ICU	Ausente	Presente			
<p>1. Comienzo agudo o evolución fluctuante Es positivo si la respuesta es Sí a 1A o 1B</p> <p>1A. ¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?</p> <p>0</p> <p>1B. ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas? Es decir, ¿tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en gravedad, evidenciado por la fluctuación de una escala de sedación (p.e, RASS), o GCS, o en la evaluación previa de delirio?</p> <p>2. Falta de atención ¿Tuvo el paciente dificultad para fijar la atención, evidenciada por puntuación &lt;8 en cualquiera de los componentes visual o auditivo del ASE?</p> <p>2A. Comience con el ASE de letras. Si el paciente es capaz de hacer esta prueba y la puntuación es clara, anote esta puntuación y pase al punto 3.</p> <p>2B. Si el paciente no es capaz de hacer esta prueba o la puntuación no está clara, haga el ASE de figuras. Si hace las dos pruebas use el resultado del ASE figuras para puntuar.</p> <p>3. Pensamiento desorganizado ¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente evidenciado por respuestas incorrectas a 2 o más de las 4 preguntas, y/o incapacidad para obedecer órdenes?</p> <p>3A. Preguntas de Sí o No (alternar grupo A y grupo B):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Grupo A</p> <p>¿Puede flotar una piedra en el agua?</p> <p>¿Hay peces en el mar?</p> <p>¿Pesa un kilo más que dos kilos?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Grupo B</p> <p>¿Puede flotar una hoja en el agua?</p> <p>¿Hay elefantes en el mar?</p> <p>¿Pesan dos kilos más que un kilo?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para cortar madera?</p> </td> </tr> </table> <p>3B. Órdenes Decir al paciente: «Muestre cuántos dedos hay aquí». Enseñar 2 dedos, colocándose delante del paciente. Posteriormente decirle «Haga lo mismo con la otra mano» El paciente tiene que obedecer ambas órdenes</p>			<p>Grupo A</p> <p>¿Puede flotar una piedra en el agua?</p> <p>¿Hay peces en el mar?</p> <p>¿Pesa un kilo más que dos kilos?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?</p>	<p>Grupo B</p> <p>¿Puede flotar una hoja en el agua?</p> <p>¿Hay elefantes en el mar?</p> <p>¿Pesan dos kilos más que un kilo?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para cortar madera?</p>	
<p>Grupo A</p> <p>¿Puede flotar una piedra en el agua?</p> <p>¿Hay peces en el mar?</p> <p>¿Pesa un kilo más que dos kilos?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?</p>	<p>Grupo B</p> <p>¿Puede flotar una hoja en el agua?</p> <p>¿Hay elefantes en el mar?</p> <p>¿Pesan dos kilos más que un kilo?</p> <p>¿Se puede usar un martillo para cortar madera?</p>				
<p>4. Nivel de conciencia alterado Es positivo si la puntuación RASS es diferente de 0</p> <p>Puntuación global</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;">Si el +2 y el 3 ó 4 están presentes, el enfermo tiene delirium</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Sí</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">No</td> </tr> </table>			Si el +2 y el 3 ó 4 están presentes, el enfermo tiene delirium	Sí	No
Si el +2 y el 3 ó 4 están presentes, el enfermo tiene delirium	Sí	No			

ASE: Attention Screening Examination; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; BCS: Glasgow Coma Store; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.  
Fuente: Ely Ew, et al.





**Tabla 6.** Intervenciones para prevenir y tratar el delirium en UCI.

	Efecto	Evidencia
<b>Intervención no farmacológica</b>		
Multicomponente	Prevención	Estudios fuera de UCI (75,76)
Consulta geriátrica	Prevención	Estudios fuera de UCI (77)
Reducir uso de benzodiazepinas	Prevención	Estudios de cohortes prospectivos en UCI (78)
<b>Farmacológica</b>		
Haloperidol	Prevención y tratamiento	Estudio aleatorio, placebo controlado fuera de UCI (79)
Olanzapina	Tratamiento	Estudio no aleatorio en UCI (80)
Analgésia adecuada	Prevención	Estudios de cohortes prospectivos fuera de UCI (81)
Dexmedetomidina	Prevención	Estudios clínicos aleatorios en UCI (82,83)

**Tabla 7.** Drogas asociadas a delirium (87).

Riesgo	Comentarios
<b>Alto</b>	
Analgésicos opioides	
Antiparkinsonianos	Especialmente anticolinérgicos
Antidepresivos	Especialmente anticolinérgicos
Benzodiazepinas	
Corticoides	
Litio	
<b>Medio</b>	
Bloqueantes alfa	
Antiarrítmicos	Xilocaina
Antipsicóticos	Especialmente los sedantes
Betabloqueadores	
Digoxina	
AINE	
Bloqueantes simpáticos postganglionares	
<b>Bajo</b>	
Inhibidores de la ECA	
Drogas para asma	Aminofilina y con menor riesgo inhaladores
Antibióticos	
Anticonvulsivantes	
Anticálcicos	
Diuréticos	
Antagonistas H <sub>2</sub>	

Algoritmo para la prevención y manejo del delirium (87,88).

1. Vigilar la posibilidad de delirium
  - a. Tener una evaluación basal cognitiva
  - b. Evaluar delirium en grupos de alto riesgo
  - c. Consulta psiquiátrica que ayude en evaluación y en el plan terapéutico.
2. Identificar y tratar las causas médicas
3. Estrategias no farmacológicas:
  - a. Corregir desnutrición, deshidratación y alteraciones electrolíticas
  - b. Retirar inmovilizadores, catéteres (vías endovenosas, tubos de tórax, sondas vesicales, etc) lo más pronto posible.
  - c. Corregir déficits sensoriales (lentes, audífonos, etc)
  - d. Promover un ritmo circadiano de luz tan normal como sea posible. Mejor si esto puede lograrse por manipulación ambiental, como control de luz de sol, ruidos, etc.
  - e. Ofrecer adecuado estímulo intelectual y ambiental, tan rápido como sea posible.
  - f. Minimizar aislamiento ambiental
4. Estrategias farmacológicas:
  - a. Tener clara la lista de medicamentos que recibe el paciente. Retirar, si es posible, cualquier medicamento que pueda causar delirium o que tenga potencial efecto anticolinérgico alto.
  - b. Evitar usar agentes GABAérgicos para controlar agitación, si es posible. Excepciones: casos de supresión de depresores centrales (alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos) o cuando los agentes apropiados han fallado y la sedación es necesaria para prevenir que el paciente se haga daño.
  - c. Adecuado monitoreo y manejo del dolor
  - d. Evitar el uso de opioides para controlar comportamiento o agitación.
  - e. Para el manejo farmacológico del delirium considerar
    - i. Inhibidores de acetilcolinesterasa (rivastigmina, donepezil, fisostigmina, rivastigmina) para corregir síndrome anticolinérgico central.
    - ii. Antagonistas de serotonina (ondansetrón) para controlar elevaciones de 5-HT, asociadas con delirium hipoactivo, aunque puede servir en todos los casos de delirium.
    - iii. Rotar opioides de morfina y meperidina a fentanyl o hidromorfona.
    - iv. Emplear melatonina o agonistas de melatonina (Ramelteon) para promover un sueño más natural.
    - v. Agonistas de dopamina para manejar los elevados niveles y restaurar las funciones del hipocampo (memoria de corto-plazo) y revertir las alteraciones de otros problemas regionales cerebrales (agitación, psicosis, reflejos primitivos) así como proteger las neuronas contra el estrés y la lesión hipóxicas.
    - vi. Agonistas alfa-2 (Dexmedetomidina, clonidina) para protección contra la liberación aguda de noradrenalina secundaria a hipoxia o isquemia, las cuales llevan a mayor deterioro neuronal y a empeorar el delirium.
    - vii. Agentes bloqueadores NMDA para minimizar la lesión neuronal inducida por glutamina (amantadina, memantine)
  - f. En caso de delirium hiperactivo:
    - i. Usar bajas a moderadas dosis de haloperidol (20 mg/día) si la condición del paciente lo permite y no hay anomalías electrolíticas.
      1. Antes de usar haloperidol tomar un electrocardiograma y medir el QTc y los electrolitos.
      2. Evitar otras medicaciones que prolonguen el QTc y/o inhibidores de CPY3A4.
      3. Retirarlo si el QTc aumenta más de 25% del basal o más de 500 miliseg.
    - ii. Cuando el haloperidol está contraindicado o no es deseable, deben considerarse los antipsicóticos atípicos:
      1. Mejor evidencia para risperidona y quetiapina.
      2. Datos limitados para olanzapina, aripripazole, perospirone.
      3. Evitar clozapina, ziprasidona.
  - g. En caso de delirium hipoactivo:
    - i. La evidencia sugiere que antagonistas dopaminérgicos podrían tener utilidad dada la teoría del exceso de dopamina.
      1. Si se usa haloperidol, las dosis son muy bajas (0,25 a 1 mg en 24 horas).
      2. Si un atípico es preferido, considerar agentes con baja capacidad de sedación (risperidona); a menos que un agente sedante sea necesario para restaurar el ciclo sueño-despertar.
    - ii. En casos de extremo retardo psicomotor o catatonia, en la ausencia de agitación o psicosis, considere el uso de agentes psicoestimulantes (metilphenidato, dextroanfetamina, modafinil) o agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, amantadina, memantine).





## Bibliografía

1. Colten HR, Altevogt BM. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Sleep Medicine and Research (2006) Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Institute of Medicine: National Academies Press, Washington, DC.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753-62.
3. Cohen IL, Gallagher TJ, Pohlman AS, Dasta JF, Abraham E, Papadokos PJ. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med* 2002; 30: S97-S123.
4. Caplan J. Don't ask, don't tell: delirium in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 37: 1129-30.
5. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.
6. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33: 929-40.
7. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
8. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
9. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am* 2005; 11: 567-86.
10. Carskadon MA, Dement WC (2005) Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. p. 13-23.
11. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*, 2007; 36: 1120-28.
12. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257-63.
13. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am* 2005; 11: 567-86.
14. Manns ID, Mainville L, Jones BE. Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to the entorhinal cortex. *Neuroscience* 2001; 107: 249-63.
15. Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvert D, Leger L, et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci* 2003; 4: 19.
16. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 171-81.
17. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 379-96.
18. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg* 2001; 182: 449-54.
19. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 357-69.
20. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001; 10: 35-42.
21. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 91: 29-32.
22. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, et al. Increased sympathetic and decreased pRAAS sympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2024-32.
23. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996; 10: 643-53.
24. Ozturk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Cakar L, Gozukirmizi E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online* 1999; 2: 107-11.
25. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
26. Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 297-310.
27. Carlson NR. Physiology of behavior, 9th edn. Pearson Allyn & Bacon, 2007, Boston.
28. Kavey NB, Ahshuler KZ. Sleep in herniorrhaphy patients. *Am J Surg* 1979; 138: 683-7.
29. Eddleston JM, White PG, Guthrie E. Survival, morbidity, and quality of life after discharge from intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 2293-9.
30. Freedman N, Kotzer N, Schwab R. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1155-62.
31. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 451-7.
32. Aarons JN, Carlisle CC, Carskadon MA, et al. Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 1996; 19: 707-10.
33. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007; 132: 624-36.
34. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809-18.
35. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
36. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2<sup>nd</sup> ed. American Academy of Sleep Medicine, 2005, Westchester.
37. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, Neulat ML, Gourlet V, Drouot X. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005; 128: 2535-45.
38. Notzinger EA. Functional neuroimaging of sleep. *Semin Neurol* 2005; 25: 9-18.
39. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1029-32.
40. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809-18.
41. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 451-7.
42. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 708-15.
43. Hilton BA. Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs* 1976; 1: 453-68.
44. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007; 63: 1210-4.
45. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. *Am J Med Sci* 1999; 317: 278-81.
46. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 679-84.
47. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med* 2006; 32: 371-9.
48. Frisk U, Olsson J, Nylén P, Hahn RG. Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 47-53.
49. Mundigler G, Delle-Karh G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 536-40.
50. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1155-62.
51. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1423-9.

52. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148-54.
53. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35: 1048-54.
54. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008; 36: 1749-55.
55. Parthasarathy S, Tobin MJ. Is sleep disruption related to severity of critical illness? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A968.
56. Achermann P, Borbély AA. Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol* 1987; 6: 203-10.
57. Mortazavi S, Thompson J, Baghdoyan HA, Lydic R. Fentanyl and morphine, but not remifentanyl, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal. *Anesthesiology* 1999; 90: 1070-7.
58. Walder B, Tramer MR, Blois R. The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 36-42.
59. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:33-6.
60. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choiniere M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep* 2005; 28: 677-82.
61. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients: pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004; 59: 374-84.
62. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129: 1468-77.
63. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
64. First MB, Frances A, Pincus HA. DSM-IV-TR guidebook, 1<sup>st</sup> edn. American Psychiatric Pub, Washington, DC Miller RR 3rd, Ely EW (2007) Delirium and cognitive dysfunction in the intensive care unit. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 9: 26-34.
65. American Psychiatric Association (1999) Practice guideline for the treatment of patients with delirium. [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Delirium\\_PG\\_05-15-06](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Delirium_PG_05-15-06), 29 September 2008.
66. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 51-6.
67. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479-84.
68. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1726-31.
69. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66-73.
70. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
71. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9: R375-81.
72. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
73. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
74. Celis E, Besso J, Birchenall MA, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2007; 31: 428-71.
75. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-76.
76. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:622-8.
77. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516-22.
78. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-6.
79. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1658-66.
80. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30: 444-449.
81. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
82. Maldonado JR, van der Starre PJ, Wysong A. Post-operative sedation and the incidence of ICU delirium in cardiac surgery patients [abstract]. *Anesthesiology* 2003; 99: A465.
83. Pandharipande P, Pun B, Herr D, Girard T, Miller R, Thompson J, et al. Double blind randomized controlled trial comparing dexmedetomidine vs. lorazepam to reduce duration of delirium and coma in mechanically ventilated (MV) patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A508
84. Shehabi Y, Botha JA, Boyle MS, et al. Sedation and delirium in the intensive care unit: an Australian and New Zealand perspective. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 570-8
85. Patel RP, Gambrell M, Speroff Th, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: Survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009; 37:825-32.
86. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37: 177-83.
87. Maldonado JR. Pathoetiological Model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 789-856.
88. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 24 (2008) 657-722.
89. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489-99.
90. Barletta JF, Devlin JW. Sedation with dexmedetomidine vs lorazepam in mechanically ventilated patients. *JAMA* 2008; 299: 1541-2.
91. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53.
92. Kobayashi A, Okuda T, Kotani T, Oda Y, Kobayashi A, Okuda T, et al. Efficacy of dexmedetomidine for controlling delirium in intensive care unit patients. *Masui* 2007; 56(10): 1155-60.
93. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa SA, Wyller TB. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006379.





## Pedículo vascular: recuento histórico y panorama actual

### Vascular pediculum: historical review and current panorama

Oscar Javier Torres Nieto<sup>(1)</sup>

#### Resumen

La medición de la amplitud del pedículo vascular (APV) en las radiografías de tórax es una herramienta disponible en unidades de cuidados intensivos, útil para valorar de manera no invasiva el estado hemodinámico de los pacientes. Diversos estudios han demostrado la relación existente entre la amplitud del pedículo vascular con el volumen intravascular y con la presión en cuña de la arteria pulmonar y han resaltado su utilidad para diferenciar entre los diferentes tipos de edema pulmonar. En este artículo se presenta un recuento histórico que resume los diferentes estudios realizados sobre el pedículo vascular en orden cronológico, desde los primeros trabajos realizados por Milne y Pistolesi hasta los últimos estudios basados en la evidencia.

**Palabras clave:** volumen intravascular; edema pulmonar; radiografía de tórax; unidad de cuidados intensivos.

#### Abstract

Measuring the vascular pedicle width (VPW) on chest x-rays is a tool available in intensive care units, useful for non-invasive assessment of the hemodynamic status of patients. Several studies have demonstrated the relationship between the vascular pedicle width and the intravascular volume, and with the pulmonary artery occlusion pressure and have emphasized their utility for differentiating between different types of pulmonary edema. This article presents a historical account that summarizes the various studies on the vascular pedicle in chronological order, from the first works of Milne and Pistolesi to recent studies based on evidence.

**Key words:** intravascular volume; pulmonary edema; chest x-ray; intensive care unit.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 99-102.**

Las primeras observaciones que relacionaron las radiografías de tórax con el volumen intravascular datan de 1952, cuando el austriaco-americano Felix Fleischner y Udis presentan su trabajo, al valorar la dilatación de la vena ácigos como signo radiográfico de ingurgitación venosa (1). Posteriormente, Keats en 1968 y Heitzman en 1973 empíricamente denotan la relación existente entre cambios en el calibre de la vena ácigos asociados con aumento del flujo sanguíneo y aumento de la presión del ventrículo derecho (2,3). En 1984 los doctores Eric Milne y Massimo Pistolesi centraron su atención en los grandes vasos mediastinales, propo-

niendo que las alteraciones en el volumen circulante y posiblemente en las presiones venosas se verían reflejadas por cambios cuantificables en la amplitud de estos vasos e introdujeron el concepto de pedículo vascular (el término *pediculo* fue escogido para representar al corazón suspendido por los vasos mediastinales) al medir los bordes derecho e izquierdo de la densidad mediastinal superior al corazón, compuesta por estructuras vasculares arteriales y venosas de mayor calibre, cuyos parámetros son constantes y más fáciles de medir en la radiografías de tórax que el calibre de la vena ácigos (4).

(1) Residente de Primer año de Radiología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:  
oscartoteles@yahoo.com

Recibido: 17/12/2008.  
Aceptado: 06/12/2009.

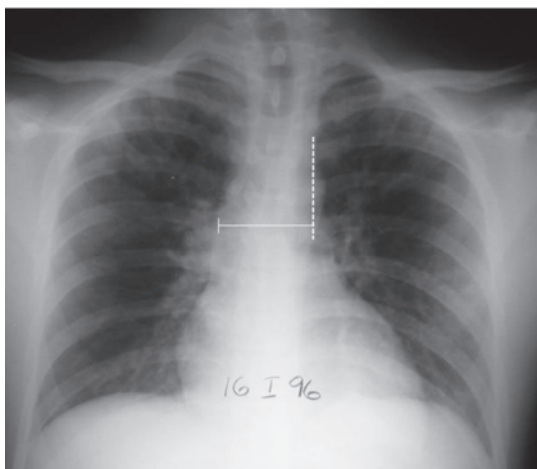




### Medición del pedículo vascular

La amplitud del pedículo vascular (APV) fue medida dibujando una línea perpendicular desde el punto en el cual la arteria subclavia sale del arco aórtico, al punto en el cual la vena cava superior (VCS) se cruza con el bronquio fuente derecho (Figura 1). Otra forma válida de medirla, es sumando la distancia desde la línea media (apófisis espinosas) hasta el punto en el que la VCS se cruza con el bronquio fuente derecho, y la distancia entre la línea media hasta el punto de salida de la subclavia. Este último método divide los componentes derecho (venoso, conformado por la VCS y la vena braquiocéfálica derecha), del izquierdo (arterial, conformado por la arteria subclavia izquierda emergiendo de la aorta) del pedículo vascular (4).

Según Milne y Pistolesi (4), el valor normal en proyección posteroanterior y posición erguida es de  $48 \pm 5$  mm, aunque en posición en supino este aumenta en un 17% a 20%. Uno de los mayores aportes de estos estudios, fue haber encontrado una correlación lineal directa entre el pedículo vascular y el volumen sanguíneo total, demostrando que por cada litro de aumento en el volumen sanguíneo total se incrementa en 5 mm el pedículo vascular (5). Otro aporte importante hecho por estos autores es la diferenciación del ensanchamiento del pedículo en sus



**Figura 1.** Radiografía AP de tórax en paciente en supino. La amplitud del pedículo vascular se mide dibujando una línea perpendicular desde el punto en el cual la arteria subclavia sale del arco aórtico, al punto en el cual la vena cava superior se cruza con el bronquio fuente derecho. En este paciente la medida fue de 50 mm.

componentes derecho e izquierdo, para diferenciar entre el ensanchamiento a expensas del componente venoso derecho, como ocurre en aumento del volumen sanguíneo pulmonar total, y el ensanchamiento de su componente izquierdo por presencia de líquido extravascular, presente en pacientes con lesión aórtica traumática o infusión iatrogénica dentro del mediastino, estos últimos asociados con borramiento de la vena ácigos y banda paratraqueal derecha (6).

### Pedículo vascular y edema pulmonar

Diversos estudios han demostrado la utilidad de la medición del pedículo vascular para diferenciar entre edema pulmonar hidrostático y edema por aumento de la permeabilidad, con resultados controvertidos y utilizando puntos de corte distintos de la APV (7-10) (Figura 2). Según un primer estudio, realizado por Milne y Pistolesi en 1984, la APV, junto con el patrón de distribución del flujo sanguíneo pulmonar y el patrón de distribución del edema pulmonar, eran criterios útiles para diferenciar entre edema pulmonar cardiogénico, edema por falla renal o por sobrehidratación y edema por aumento de la permeabilidad, mostrando una precisión diagnóstica de 86% a 89% al compararlo con criterios clínicos de edema. Los valores de pedículo menores de 43 mm se correlacionaban con edema pulmonar por aumento de la permeabilidad, mientras que un valor mayor de 53 mm se correlacionaba con estados hipervolémicos asociados a edema pulmonar cardiogénico o por falla renal (10). Miniati realizó un estudio retrospectivo en 1988 con 119 pacientes, a quienes aplicó un método estandarizado para diferenciar entre edema por descompensación cardíaca, por falla renal o por lesión de la microvasculatura pulmonar, encontrando que el valor de la APV fue el segundo hallazgo con poder discriminatorio más alto para diferenciar entre estos mecanismos de edema (7).

Hallazgos completamente contradictorios se encontraron en un estudio publicado por Aberle y colaboradores en 1988, demostrando que la APV no presentaba utilidad para discriminar entre los diferentes tipos de edema pulmonar y, por el contrario, se encontró aumentada en pacientes con edema pulmonar por aumento de la permeabilidad, luego de descartar la coexistencia de estado hipervolémico (9). Si bien los anteriores estudios presentaban limitaciones al incluir radiografías de pacientes en diferentes posi-





ciones y con diferente técnica, (factores que alteran el valor de la medición del pedículo vascular), hasta ese momento, la utilidad verdadera del pedículo vascular era cuestionable.

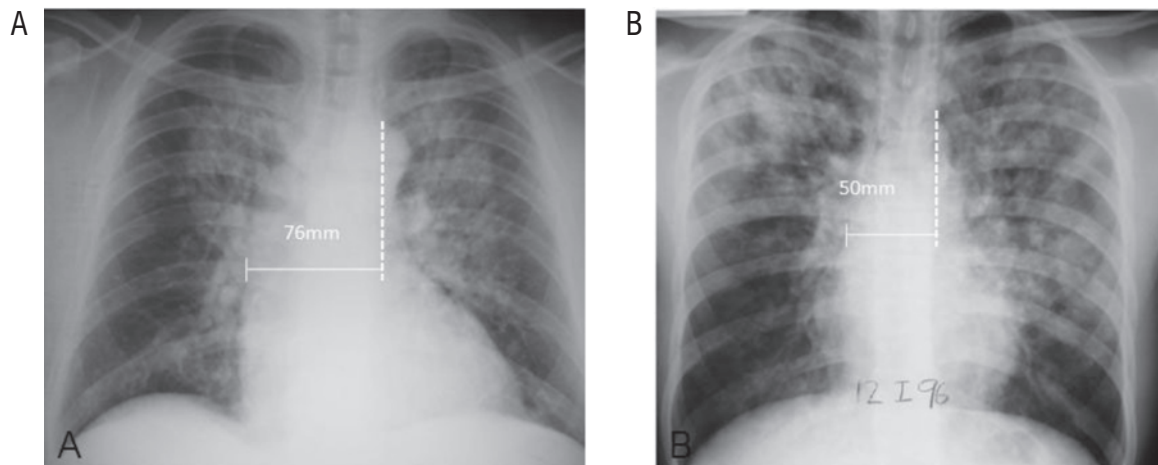
### Panorama actual

Estudios más recientes han inclinado la balanza a favor de la utilidad del pedículo vascular y han resaltado su importancia clínica como parámetro radiológico del estado hemodinámico de los pacientes. En un estudio de Thomason, realizado en 1998, con 33 pacientes en posición supina, mecánicamente ventilados y en proyección AP, se encontró una fuerte correlación entre el pedículo vascular y la presión en cuña de la arteria pulmonar (PAOP) ( $p=0,0076$ ) y con el índice cardiorácico ( $p=0,0032$ ), reafirmando su utilidad para discriminar entre edema pulmonar hidrostático y edema por aumento de la permeabilidad, y mejorando la precisión diagnóstica en un 30% (de 41% a 71%) cuando se tomaba un punto de corte entre 63 y 70 mm y se le relacionaba con el índice cardiorácico (8). Otro estudio de cohortes, realizado por Ely y colaboradores en 2001, con tecnología digital en 100 pacientes en posición supina, confirma la correlación existente entre el pedículo vascular y la PAOP, mostrando una precisión de 70% para detectar PAOP  $>18$  mm Hg cuando se tomaba un valor de corte mayor a 70 mm para el pedículo vascular junto con un índice cardiorácico  $> 0,55$ , evidenciando, ade-

más, una indiscutible relación con el estado de volemia de los pacientes (11).

### Importancia de las mediciones seriadas

Las mediciones seriadas del pedículo vascular en radiografías de un mismo paciente presentan gran utilidad clínica (12). Haponik reportó en 1986 que un incremento en el pedículo vascular  $>1$ cm en radiografías secuenciales de pacientes quemados reanimados con abundantes líquidos, podía anticipar la aparición subsecuente de edema pulmonar en los siguientes tres días, dado que se encontró aumento del pedículo vascular en 92% de los pacientes que desarrollaron edema pulmonar (13). Don y colaboradores en 1990, registraron los efectos hemodinámicos de la hemodiálisis en la radiografía de tórax, al evaluar imágenes tomadas inmediatamente antes y después de la hemodiálisis. Dentro de los parámetros medidos, el pedículo vascular mostró una reducción significativa, que se correlaciona con la reducción en el peso de los pacientes (14). Un estudio prospectivo más reciente de 2002, realizado por Martin y colaboradores, utilizando 133 radiografías de 36 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o lesión pulmonar aguda, comparó la medición seriada del pedículo en pacientes que recibieron diuréticos vs placebo por cinco días, encontrando una reducción significativa del pedículo vascular ( $p=0,001$ ), asociada a un balance de líquidos negativo de 3,3 L y pérdida de 10 kg de peso (15).



**Figura 2.** Radiografías AP de dos pacientes con edema pulmonar. **A.** paciente con insuficiencia renal crónica con pedículo vascular ensanchado (76 mm), por sobrecarga hídrica, asociada a edema pulmonar hidrostático. **B.** paciente con edema pulmonar de las alturas que muestra un pedículo vascular normal (50 mm).



Estos estudios evidencian la importancia de la medición de la APV en unidades de cuidado crítico, donde los pacientes presentan condiciones similares a las de los pacientes incluidos en los estudios, proponiendo la medición del pedículo vascular como herramienta alternativa no invasiva, especialmente útil para valorar el estado hemodinámico de pacientes en quienes no esté indicada la colocación de catéteres arteriales pulmonares (12). Aunque existen limitaciones técnicas que pueden alterar las mediciones de la APV (posición del paciente, proyección, rotación, peso del paciente, ventilación mecánica, etc) (4), los coeficientes de correlación interobservador e intraobservador reportados (de 0,84 a 0,96), son adecuados para la reproducibilidad de las mediciones cuando se estandariza una técnica adecuada (11,12,8).

### Consideraciones técnicas para la toma de radiografías en UCI

Se recomienda estandarizar la toma de las radiografías con una distancia focal de 1 metro (40 pulgadas), con un kilovoltaje pico de 75 a 85 kV, y un mA/seg de exposición, ajustables según el espesor del paciente, tomadas en cassettes de 14 X 17 pulgadas, en proyección anteroposterior, con el paciente en posición supina, adecuadamente centrado y con adecuada inspiración (15).

### Bibliografía

1. Fleischner FG, Udis SW. Dilatation of the azygos vein: a roentgen sign of venous engorgement. *AJR* 1952; 67: 569-75.
2. Heitzman ER. Radiologic appearance of the azygos vein in cardiovascular disease. *Circulation* 1973; 47: 628-34.
3. Keats TE, Lipscomb GE, Betts CS III. Mensuration of the arch of the azygos vein and its application to the study of cardiopulmonary disease. *Radiology* 1968; 90: 990-4.
4. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, et al. The vascular pedicle of the heart and the vena azygos: I. The normal subject. *Radiology* 1984; 152: 1-8.
5. Pistolesi M, Milne ENC, Miniati M, et al. The vascular pedicle of the heart and the vena azygos: Part II. Acquired heart disease. *Radiology* 1984; 152: 9-17.
6. Milne ENC, Imray TJ, Pistolesi M, et al. The vascular pedicle and the vena azygos: Part III. In trauma: the «vanishing» azygos. *Radiology* 1984; 153: 25-31.
7. Miniati M, Pistolesi M, Paoletti P, et al. Objective radiographic criteria to differentiate cardiac, renal, and injury lung edema. *Invest Radiol* 1988; 23: 433-40.
8. Thomason JW, Ely EW, Chiles CC, et al. Appraising pulmonary edema using supine chest roentgenograms in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1600-08.
9. Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR, Matthay MA. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology* 1988; 168: 73-9.
10. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, et al. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 879-94.
11. Ely EW, Smith AC, Chiles CC, et al. Radiologic determination of intravascular volume status using portable, digital chest radiography: a prospective investigation in 100 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1-11.
12. Ely EW, Haponik EF. Using the chest radiograph to determine intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Chest* 2002; 121: 942-50.
13. Haponik EF, Adelman AM, Munster AM, et al. Increased vascular pedicle width preceding burn-related pulmonary edema. *Chest* 1986; 90: 649-55.
14. Don C, Burns KD, Levine DZ. Body fluid status in hemodialysis patients: the value of the chest radiograph. *Can Assoc Radiol J* 1990; 41: 123-6.
15. Martin GS, Ely EW, Carroll FE, et al. Findings on the postable chest radiograph correlate with fluid balance in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 2087-95.

