

Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

12



Urgencias nefrológicas
Enfermedades emergentes y reemergentes

Editorial Ciencias Médicas

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

12

**Urgencias nefrológicas
Enfermedades emergentes y reemergentes**



ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

12



Urgencias nefrológicas
Enfermedades emergentes y reemergentes

 **ecimed**
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Terapia intensiva. Urgencias nefrológicas. Enfermedades emergentes y reemergente/
Armando Caballero López... [et al.]. T. 12; 3ª. ed. ---- La Habana: Editorial Ciencias
Médicas, 2020.

13 t.: il., tab. — (Ciencias Médicas. Serie Cuidados Intensivos y Emergencias)

-

-

Cuidados Críticos, Enfermedades Renales/complicaciones, Diálisis Renal, Diálisis, Trasplante de
Riñón, Periodo Posoperatorio, Terapia de Reemplazo Renal, Enfermedades
Transmisibles Emergentes, Dengue, Fiebres Hemorrágicas Virales, Infecciones por Hantavirus, Fiebre
Chikungunya, Síndrome Respiratorio Agudo Grave, Gripe Aviar, Subtipo H1n1 del Virus de la Influenza
A, Cólera, Leptospirosis, Legionelosis, Malaria, Síndrome de
Inmunodeficiencia Adquirida/complicaciones, Ántrax, Viruela, Botulismo

WX 218

Revisión técnica: Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Edición: Lic. Patricia L. George de Armas y Dra. Nancy Cheping Sánchez

Diseño y emplane: D.I. Meylín Sisniega Lorigados

Ilustraciones: Marcos Rubén Ramos Mesa

Primera edición, 1989

Segunda edición, 2006-2009

© Armando Caballero López, Mario Antonio Domínguez Perera,
Armando Bárbaro Pardo Núñez y Anselmo Antonio Abdo Cuza, 2020

© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-606-8 Obra completa

ISBN 978-959-313-833-8 Tomo 12

ISBN 978-959-313-847-5 (PDF)

ISBN 978-959-313-834-5 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23 No. 654 entre D y E, El Vedado, La Habana

CP 10400, Cuba

Teléfono: +53 7 836 1893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Sito web: www.ecimed.sld.cu

AUTORES PRINCIPALES

Armando Caballero López

Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Asistente Extranjero en Reanimación Médica en hospitales de París, Francia. Miembro Titular y de Honor de las sociedades cubanas de Anestesiología y Reanimación y de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Antonio Domínguez Perera

Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Miembro Titular de las sociedades cubanas de Medicina Intensiva y Emergencias y de Medicina Interna. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Armando Bárbaro Pardo Núñez

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Miembro Titular y de Honor de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Anselmo Antonio Abdo Cuza

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Miembro Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

COAUTORES

José Ramón Ruiz Hernández. Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista de II Grado en Administración de Salud. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Luis Rodríguez Monteagudo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

Armando David Caballero Font. Máster en Infectología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Wilder Reinoso Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Ramiro Ramos Ramírez. Máster en Educación Médica. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jesús Arturo Satorre Ygualada. Máster en Cardiología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alexis Morales Valderas. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Eduardo Fernández Ruiz. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Marcos Castro Alos. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Pedro Padilla Frías. Máster en Endocrinología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Carlos Herrera Cartaya. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, creating a coordinate system. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart's electrical activity.

José Luis Aparicio Suárez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alexis Corrales Gutiérrez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Ana Luisa Alonso Mariño. Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas, en Enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Orlando Hernández Cuba. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Hisyovi Cárdenas Suri. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Lilia María Ortega González. Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alfredo Espinosa Brito. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Amaury Chang Cruz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Abdel Elicio Peña Quijada. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Yanet Silva Albear. Licenciada en Psicología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Nora Lim Alonso. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jorge Luis Pico Peña. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alejandro Aréu Regateiro. Máster en Bioética. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Tania María Fernández Hernández. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Pediatría. Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial José Martí, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Celestino Fusté Jiménez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Isabel Cristina Marimón Carrazana. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Luis Sergio Quevedo Sotolongo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Ricardo Arturo Arteaga Mora. Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital Manuel Espejo. Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador.

Jorge Alain Caballero Font. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

David Orlando León Pérez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Wilfredo Hernández Pedroso. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Militar Central Luis Díaz Soto, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Roberto Héctor Henry Knight. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Agostinho Neto, Guantánamo. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Cuba.

Víctor Navarrete Zuazo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Adrián Gómez Alemán. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neumología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Mario Fernando Acosta Coba. Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital San Vicente de Paul de Ibarra. Ecuador.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

Orellys Gómez González. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Volfredo Camacho Assef. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Ernesto Martínez Orellana. Ingeniero Mecánico. Experto en ventiladores mecánicos. Taller Provincial de Electromedicina de Villa Clara. Cuba.

Iván Moyano Alfonso. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Zadis Navarro Rodríguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Antonio Esquinas Rodríguez. Doctor en Medicina. Intensivista. Profesor Titular. Presidente de la Asociación Internacional de Ventilación Mecánica no Invasiva. Director de la Escuela de Ventilación Mecánica no Invasiva. Hospital General Universitario Morales Massaguer. Universidad de Murcia. España.

Antolín Romero Suárez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Fisiología Médica. Perfusionista. Profesor Titular. Hospital Pediátrico Universitario William Soler, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juliette Suárez López. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Emi Hernández Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Oswaldo González Alfonso. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Nuria Rosa Iglesias Almanza. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Alejandro Úbeda Iglesias. Doctor en Medicina. Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Estepona. Málaga. España.

Julio Guirola de la Parra. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas y en Educación Superior. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de

II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Vinko Tomicic Flores. Doctor en Medicina. Profesor Universitario. Jefe Técnico de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Indisa de Santiago de Chile. Universidad de Finis Terrae de Santiago de Chile. Chile.

Mauro López Ortega. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Raimundo Carmona Puerta. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Turrent Figueras. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado de Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Carlos Angulo Elers. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Roberto Casola Crespo. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Lázaro José Ramírez Lana. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Francisco Luis Moreno Martínez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Enrique García Salas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

José Carlos López Marín. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Roger Mirabal Rodríguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, creating a standard medical chart background. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, typical of a heart rhythm recording.

Ebrey León Aliz. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología Profesor Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Aniceto Enrique León Moreno. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Consultante. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Antonio Castro Expósito. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Alberto Morales Salinas†. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Javier Sobrino Martínez. Doctor en Medicina. Especialista del Servicio de Urgencias. Hospital Fundación l'Espirit Saint de Santa Coloma de Gramanet. Barcelona. España.

Héctor del Cueto Espinosa†. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General y Cirugía Cardiovascular. Profesor Titular, Consultante y de Mérito. Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Israel Serra Machado. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Iguer Fernando Aladro Miranda. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rosendo Seferino Ybargollín Hernández. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Gustavo de Jesús Bermúdez Yera. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General y Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jesús Pérez Nellar. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Titular de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Walter Videtta. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia



Intensiva. Presidente del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Gustavo Giovanni Domeniconi. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Argentina.

César Marcelo Costilla. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Miembro del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Profesor Universitario. Coordinador de Unidad de Cuidados Intensivos del Sanatorio de la Trinidad Fleming de San Isidro. Buenos Aires. Argentina.

Blanca Corina Pupo Bellini. Doctora en Medicina. Neurointensivista. Profesora Agregada. Miembro del Grupo de Neurointensivismo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Hospital de Clínicas de la Universidad de la Región de Montevideo, Uruguay. Universidad de Ciencias Médicas de Montevideo. Uruguay.

Armando Cacciatori Castro. Doctor en Ciencias. Instituto Nacional de Trasplante y Donación de Células, Tejidos y Órganos de Montevideo. Uruguay.

Daniel Agustín Godoy. Doctor en Ciencias. Especialista en Cuidados Neurointensivos de la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Sanatorio Pasteur de Catamarca, Argentina. Profesor Titular. Miembro del Grupo de Neuromonitoreo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad Nacional de Catamarca. Argentina.

Daymara del Río Bazán. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Intensiva y Emergencias. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Marcos Luis García. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Miriam Batule Domínguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Profesora Instructora. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rafael Enrique Cruz Abascal. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Juan Carlos Hernández San Blas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Odalys Marrero Martínez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.

Roberto Castellanos Gutiérrez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Emilio Bustillo Solano. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Adjunto. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Camilo Cienfuegos Gorriarán, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Yenisey Quintero Méndez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

María Elena Rivas Alpízar. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Endocrinología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Olga Lidia Alonso Mariño. Doctora en Medicina. Máster en enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Cestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Bárbaro Medina Rodríguez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Agnerys López Sacerio. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Manuel Antonio Arce González. Máster en Bioética y Psicología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Berta Odalys Ferrera Morales. Máster en Administración. Doctora en Medicina Veterinaria. Médica Veterinaria y Técnica de Distribución de Sangre y Derivados en el Banco de Sangre Provincial de Villa Clara. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rolando Riera Santiesteban. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.



Carmen Bosch Costafreda. Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias en el Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Juan Antonio Suárez González. Máster en Atención Integral a la Mujer. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jorge Enrique Díaz Mayo†. Doctor en Medicina. Especialista I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Vicia Mercedes Sánchez Ávalos. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Danilo Nápoles Méndez. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Juan Francisco Rocha Hernández. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Manuel Maurilio Basulto Barroso. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Raúl Antonio Pérez Sarmiento. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Moisés Aramís Santos Peña. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Elías Guilarte García. Máster en Virología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Caridad Soler Morejón. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Titular. Profesora Titular. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

José Francisco Martínez Delgado†. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Adriel Viera Paz. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Héroes de Baire, Isla de la Juventud. Filial de Ciencias Médicas de la Isla de la Juventud. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Alexis Álvarez Plasencia. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Municipal Tomás Carrera Galiano, Trinidad, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

Alfredo Lázaro Marín Pérez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Profesor Titular en Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.

José Ramón Cartaya Irastorza. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Pediatría y Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Yamilet Segredo Molina. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Julio César González Aguilera. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva. Profesor Titular. Hospital General Provincial Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

Richard Phillip Dellinger. Doctor en Ciencias. Doctor en Medicina. Especializado en Enfermedades Pulmonares, Medicina Interna y Cuidados Intensivos. Profesor Titular de Medicina. Universidades de Cooper y Camden de Nueva Jersey. Estados Unidos.

Pedro Ramón Nieto Prendes. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

René Zamora Marín. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Berta Alejandrina González Muñoz. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Hilev Larrondo Muguercia. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Moisés Morejón García. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Presidente de APUA Cuba. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Reynol Rubiera Jiménez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Gedy Leal Alpízar. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Humberto Guancho Garcel. Máster en Epidemiología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Joaquín Albarrán, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Rafael Suárez Domínguez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Bárbara Haliberto Armenteros. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin, Holguín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

Rodolfo Eliseo Morales Valdés. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Jorge Luiz da Rocha Paranhos. Doctor en Medicina. Neurocirujano. Director de la Sección de Trauma de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía (FLANC). Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injurias Cerebrales. Intensivista Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de la Santa Casa de Sao Joao do Eei. Minas Gerais. Brasil.

Francisco Urbay Ceballos. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Lázaro Sánchez Olazábal. Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Asuncion Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.

Pedro Manuel Bueno Rodríguez. Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

Haddel Garzón Cabrera. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rolando Enrique Delis Fernández. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Adrián Marcos Mellado Pérez. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Yosvany Medina Garrido. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Amadys Suárez Herrera. Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rey Cosme Rodríguez Vázquez. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar y Consultante. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Francisco Cordié Muñoz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Gustavo Alonso Pérez Zabala. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Leonel Fuentes Herrera. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Liván Santana Chil. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

David Wilfredo Suárez Prieto. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Francisco Gómez Peire. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Namibia Espinosa Nodarse. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juan Carlos López González. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Juan Antonio Gutiérrez Martínez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Maritza Pérez Silva. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jesús Isaac de Armas Prado. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Rodríguez Leonardo. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Diplomado en Desastres. Hospital Do Prenda de la República Popular de Angola. Profesor Asociado. Universidad Jean Paget. Angola.

Cecilio González Benavides. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vasculár. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Dalilis Druyet Castillo. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Daniel González Rubio. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Hubert Blas Rivero Martínez. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

Ángel Antonio Urbay Ruíz. Máster en Urgencias Médicas y Educación Médica Superior. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, creating a coordinate system. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, typical of a heart rate monitor.

Milena Duque Vizcaíno. Máster en Urgencias Médicas y en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

José Manuel Torres Maceo. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Irene Fiterre Lancís. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Rosa María Arocha Hernández. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesora Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jorge Pérez Ávila. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Infectología Clínica. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Jesús Valdés Casanova. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Omar Batista Kuchinski. Máster en Infectología y Enfermedades tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Becket Argüello López. Máster en Dolor. Doctor en Medicina. Anestesiólogo e Intensivista de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Managua. Nicaragua.

Cecilia del Pozo Hessing. Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

Víctor René Navarro Machado. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

Dalsy Torres Ávila. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Salvador Allende, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.



Julio Alfredo Blanco Ruíz. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Idoris Cordero Escobar. Doctora en Ciencias y Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Titular. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Antonio González Gómez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

José Aquiles Camejo Pérez. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

Benito Saínz González de la Peña. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Julio César Gandarilla Sarmientos. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Eleana Pacheco Álvarez. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesora Asistente. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Roberto Bermúdez Yera. Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

DEDICATORIA

Desde su primera edición en 1989, este libro ha estado dedicado al Comandante en Jefe de la Revolución Cubana, Dr. Fidel Castro Ruz, por su extraordinario esfuerzo, desinterés personal, alta dosis de altruismo y dedicación en favor del pueblo de Cuba y de otros países del mundo. En esta ocasión, la obra saldrá publicada después de su desaparición física, tan sentida y sufrida por la mayoría del pueblo cubano y por millones de personas en el mundo. Por estas razones, el libro no puede tener otro agradecimiento; sin Fidel y sin la Revolución que él construyó, esta obra nunca hubiera existido.

Muchas gracias,

¡Hasta la victoria siempre!

*Dr. C. Armando Caballero López
Dr. Mario Antonio Domínguez Perera
Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*

PRÓLOGO

En las últimas décadas del siglo pasado y en lo que va del presente, los cuidados intensivos han experimentado un impetuoso desarrollo en todo el mundo. El descubrimiento de potentes antibióticos, el perfeccionamiento de equipos y novedosas técnicas de ventilación artificial, la monitorización de diferentes sistemas orgánicos basada en principios fisiopatológicos y enfocada en el paciente particular, los avanzados procedimientos depuradores, entre otros, forman parte del acontecer diario de las unidades de atención al paciente grave.

Además, los profesionales de la salud que atienden a pacientes críticos en las salas de cuidados intensivos enfrentan, con creciente frecuencia, retos que requieren una continua preparación teórica y la adquisición de habilidades y destrezas propias de la especialidad. La resistencia antimicrobiana, cada vez más difícil de tratar, las reacciones adversas a fármacos, la enfermedad tromboembólica, las complicaciones de la ventilación artificial mecánica, el ingreso cada vez más frecuente de grupos de pacientes con características particulares que requieren una atención diferenciada (gestantes y puérperas, pacientes de la tercera edad, con enfermedades malignas, entre otros) imponen un desafío permanente y un gasto de recursos materiales y humanos sin precedentes en la historia de la medicina.

Siempre he tenido la convicción de que un libro de cualquier rama de la medicina, pero particularmente de cuidados intensivos, debe cumplir tres objetivos para perdurar en el tiempo: mantener un equipo de autores y colaboradores comprometidos con la obra, incorporar los conocimientos más recientes de las ciencias médicas y cumplir el encargo social para la enseñanza de las nuevas generaciones. Por esta razón, cuando el profesor Armando Caballero me pidió escribir el prólogo de esta nueva edición de *Terapia intensiva*, que marca la mayoría de edad del proyecto, consideré varios aspectos que no podría soslayar.

En primer lugar, se impone destacar la necesidad de un texto como este que, a la luz de los más avanzados conocimientos internacionales, muestra también una perspectiva cubana, con adaptaciones a nuestras condiciones específicas y con la incorporación de resultados de investigaciones, guías de práctica clínica y protocolos asistenciales realizados por autores cubanos. Así, es preciso destacar el encomiable esfuerzo de los autores y colaboradores de la obra, encabezados por el profesor, Doctor en Ciencias, Armando Caballero López, gloria de los cuidados intensivos en Cuba y Latinoamérica, con muchos años de dedicación a la asistencia directa, la docencia y la investigación, quien realizó un titánico esfuerzo en la selección de autores, la actualización de los temas y la revisión exhaustiva de todos los capítulos de la obra. Junto a él, un nutrido grupo de especialistas de varias generaciones, seleccionados por todo el país por su

reconocido prestigio, se enfrascaron en consolidar un texto que logra una difícil combinación en la literatura científica: ser ameno y a la vez enciclopédico, y que ya es de referencia para intensivistas y emergencistas cubanos y extranjeros.

La obra, constituida en la literatura básica para la especialidad de Medicina Intensiva y Emergencias en Cuba, puede ser utilizada también por estudiantes de medicina, residentes y especialistas de otras ramas de las ciencias médicas. Es, sin lugar a dudas, “nuestro” libro de Medicina Intensiva y Emergencias, uno de los mejores escritos en español, y debemos sentirnos orgullosos de ello. Redactado en un lenguaje claro, coherente, sin rebuscamientos ni frases o palabras superfluas, con Hemingway y no Víctor Hugo como ideal, está ordenado por sistemas y capítulos, lo que permite la búsqueda rápida de información, enfocada no solo a los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, sino también con referencias actualizadas sobre la compleja fisiopatología de las enfermedades que a diario enfrentamos los intensivistas, pero sin olvidar las referencias a los procedimientos y técnicas propios de la especialidad.

Estamos convencidos que esta obra será de gran utilidad para nuestros profesionales de la salud, que tienen como misión fundamental la de brindar una asistencia médica altamente profesional, ética y humana a nuestro pueblo, al que nos debemos y del cual formamos parte indisoluble.

Dr. C. Albadío Pérez Assef

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias

Especialista de II Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva y Emergencias

PREFACIO

Después de más de 30 años escribiendo sobre la terapia intensiva en Cuba, saldrá a la luz esta cuarta edición, la cual incluye importantes cambios en diseño, estructura y objetivos. En primer lugar, se quiso hacer un libro más cubano y a la vez universal, dirigido al mundo hispánico, y en este sentido se ha incorporado un mayor número de profesionales especializados en Medicina Intensiva y Emergencias, o estrechamente vinculados a esta especialidad, de casi todas las provincias cubanas y de nueve países extranjeros. Por primera vez se solicitaron opiniones sobre qué debía tener el libro y quiénes lo podían escribir, lo que motivó que en esta edición aparezcan varias secciones totalmente nuevas, como las de urgencias traumáticas, urgencias posoperatorias, enfermedades gastrointestinales y hepáticas, urgencias sépticas y enfermedades emergentes y reemergentes, así como también se ampliaron considerablemente las de generalidades, ventilación mecánica, urgencias cardiovasculares, urgencias nefrológicas, endocrinológicas, hematológicas y obstétricas. Se repiten títulos de capítulos pero no contenidos y, además, se ha disminuido el tamaño y la cantidad de páginas de los volúmenes con respecto a las ediciones anteriores, lo que los hace más manipulables. Así mismo, están divididos por especialidades, lo que facilita la lectura y la comodidad de transportación y manejo por el lector.

Todo se ha renovado... De los 175 autores que participan en esta edición, solo dos participaron en la primera edición y 22 que participaron en la segunda. Las cifras de autores que han participado en estas ediciones han aumentado progresivamente, en pos de perfeccionar, actualizar y profundizar en nuestra obra común.

A diferencia de las ediciones anteriores, al profesor Caballero, clásico autor principal y fundador, acompañan en esta nueva edición cuatro autores principales, profesionales altamente calificados en terapia intensiva y colaboradores incondicionales en materia de la novedad y la calidad de esta edición. Además, hay un grupo numeroso de coordinadores de secciones que han desempeñado una importante función en la selección, la revisión y el perfeccionamiento de los 197 capítulos actuales, lo que convierte la obra en una especie de tratado de medicina intensiva. Se espera que este valioso y numeroso grupo de profesionales que ha contribuido a darle vida y vigencia al libro lo mantengan actualizado en un futuro próximo, como un apoyo considerable a la formación de los intensivistas y al incremento de la calidad de la medicina intensiva cubana y de otros países, y, con ello, a la satisfacción de las necesidades asistenciales de nuestros pueblos en cuanto a esta especialidad.

Una obra de tal magnitud hubiera sido imposible sin el encomiable esfuerzo y profesionalidad de este gran número de autores, lo que la hace integral, amplia, actualizada y respondedora de las necesidades asistenciales de la gran mayoría de los

pacientes graves que tienen posibilidades para recuperarse. Asimismo, se aportan conocimientos y experiencias necesarias para la formación de los intensivistas, y a la par se entrega un conveniente instrumento de consulta para impartir docencia y para mejorar la calidad de la asistencia médica.

Desde el comienzo de esta obra hemos recibido una inapreciable ayuda de las compañeras Lourdes Rodríguez Méndez y Odalys Águila García, así como la inapreciable y siempre presente ayuda de la dirección del Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Villa Clara y sus integrantes, y la valiosa ayuda del Ing. Eduardo González de la Universidad Central de Las Villas. Sin la ayuda de este valioso grupo de compañeros, esta obra no hubiera podido presentarse a la Editorial Ciencias Médicas, donde se desarrolló todo el proceso de edición, el cual estuvo encabezado por los editores principales: Ing. José Quesada Pantoja, Dra. Nancy Cheping Sánchez, Lic. Patricia L. George de Armas y MSc. Danayris Caballero García. Estos compañeros estuvieron auxiliados por el equipo de profesionales consagrados que integran la prestigiosa editorial cubana. A todos ellos llegue el máximo reconocimiento de los autores por haberle dado a la obra el toque final de un producto terminado que esperamos sea del agrado y la satisfacción de sus lectores.

Muchas gracias,

*Dr. C. Armando Caballero López
Villa Clara, 2018*

PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

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

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

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

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

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

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

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

*Dr. Álvaro Sosa Acosta
Profesor Auxiliar. Especialista de II Grado en Terapia Intensiva
Director Nacional del Sistema Integrado de Urgencias Médicas
de la República de Cuba*



ecim
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PREFACIO A LA SEGUNDA EDICIÓN

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

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

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

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

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

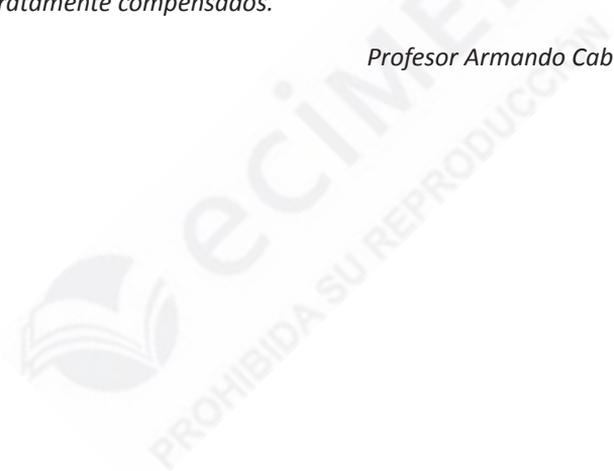
La terminación de una obra de esta naturaleza implica enormes sacrificios y desvelos por parte de los autores y el personal auxiliar que colabora en la mecanografía, la fotografía, la confección de gráficos y las revisiones ortográficas y filológicas, así como un intensivo trabajo de edición e impresión.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

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

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

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

Profesor Armando Caballero López



PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

El desarrollo incesante de la ciencia y la técnica en nuestros días incorpora constantemente nuevos adelantos al quehacer del ejercicio médico, y constituye un reto que obliga a recibir un nivel mínimo de información para poder dar respuesta a las exigencias de la medicina moderna. Esta necesidad es tanto más imposable cuando se trata de la atención al paciente grave, la mayoría de los cuales son atendidos actualmente en las llamadas unidades de terapia intensiva.

El médico responsabilizado con esta modalidad de atención asistencial y actualizada no tiene habitualmente a mano la extensa literatura necesaria que permita en un momento determinado ofrecer la orientación más atinada para decidir una estrategia urgente en un paciente grave. Resolver esta interrogante constituye hasta hace poco una necesidad hondamente sentida en nuestro país para este grupo de profesionales. Por ello, la feliz iniciativa del profesor Caballero de hacer esta obra no solo ha permitido colmar esta exigencia, sino además intentar organizar y poner al día todo ese caudal de información concerniente a esa temática. Reconocemos, sin embargo, que con anterioridad se habían realizado serios esfuerzos por divulgar estos aspectos, desde los intentos iniciales del profesor Rabel hasta este que nos ocupa hoy, pasando por el importante aporte del grupo del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

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

La satisfacción que nos produce divulgar esta obra de amplio vuelo científico, producto del esfuerzo mancomunado de un grupo de abnegados trabajadores en diversos perfiles de la medicina y la enfermería, se justifica cuando recordamos que muchos de ellos fueron nuestros antiguos alumnos de la Facultad y otros reconocidos valores de esta y otras provincias.

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



Ha sido mérito de su autor principal el haber podido aglutinar a un grupo selecto de profesionales especializados en disciplinas distintas y con reconocida experiencia en ellas, pero afines en los objetivos finales propuestos, lo que ha permitido elaborar una concatenada relación de temas fundamentales para la comprensión de los problemas clínicos y del adecuado tratamiento de los pacientes que precisan atención intensiva. La experiencia del profesor Caballero durante largos años al frente de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico de Santa Clara, sus relaciones con los intensivistas de todo el país, su desarrollo científico técnico en cursos de entrenamiento en el extranjero, su dinamismo, entusiasmo y dedicación han sido factores que han facilitado la cristalización de esta tarea.

Hemos revisado los 44 capítulos con que cuenta la obra y consideramos muy acertada su distribución en tres tomos: en el primero se definen los aspectos conceptuales, sin su dominio no es comprensible el resto de la obra, a ello se dedican los primeros 13 capítulos. El segundo tomo está dedicado a los aspectos clínicos y comprende del capítulo 14 al 28. El tercero comprende del capítulo 29 al 38 en los que se tratan los aspectos cardiovasculares, y finalmente del capítulo 39 al 44 se analizan los aspectos quirúrgicos.

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

Un libro debe justificarse por sí mismo, transmitir un mensaje y llenar una necesidad y este, por su contenido y proyecciones se ha ganado esos derechos.

Tarea de tal envergadura, conlleva un pretencioso horizonte, cuyas dificultades fueron paulatinamente sorteadas con especial habilidad, el contexto general de la obra permitió desarrollar iniciativas y creatividad, pero, aun así, su autor principal, con su honestidad característica, expresa su inconformidad final. Que el lógico desarrollo dialéctico obligara en la práctica a revisar y perfeccionar en futuras ediciones.

No vacilamos en recomendar su adquisición y estudio al numeroso grupo de profesionales de todas las especialidades y disciplinas relacionadas con la atención al paciente grave.

Sera muy útil a los iniciados, que encontraran en esta actualizada información, orientación y apoyo; para los ya formados será una refrescante revisión de conocimientos.

Consideramos que constituye un valioso aporte a la literatura médica nacional y un esfuerzo más, dirigido a materializar los pronunciamientos de Fidel Castro para convertir a Cuba en una potencia médica mundial.

*Dr. Daniel S. Codorniú Pruna
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.
Villa Clara, 1988*

PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

La terapia intensiva en nuestro país data de aproximadamente 20 años y ha ido desarrollándose paulatinamente, hasta tener en los últimos años un alcance nacional, gracias al incuestionable impulso y atención que le ha prestado la revolución y en particular nuestro Comandante en Jefe Fidel Castro.

Todos los que —hace más o menos tiempo— hemos comenzado a dar los primeros pasos en esta apasionante especialidad, confrontamos las dificultades de no disponer de una literatura nacional que reúna la información necesaria adaptadas a las particularidades y recursos de nuestras unidades de terapia intensiva, si se tiene en cuenta lo difícil y pluridisciplinario de las afecciones que se atienden en este tipo de unidades.

A mediados de la década del 70, el profesor Sergio Rabel y un grupo de sus colaboradores, dieron a conocer las Normas de Cuidados Intensivos, cuya utilidad quedo demostrada por la avidéz con que fue recibida, particularmente por los médicos más jóvenes de la especialidad; sin embargo, es de todos conocido que los avances científico técnicos dentro de la terapia intensiva, se producen a una velocidad tal, que hacen más prematuro el envejecimiento de los textos médicos que tratan sobre esta amplia y diversa especialidad.

Con el ánimo de ayudar a resolver esta situación, un grupo de compañeros comenzamos a vislumbrar la posibilidad de realizar una obra modesta, actualizada según nuestra problemática y experiencia, y con la amplitud suficiente en el desarrollo de los temas tratados, que permitiera, al menos tratar algunos aspectos básicos, cuya vigencia se verificara por algunos años, a sabiendas de que parte de lo escrito, a causa de la lógica tardanza del proceso editorial, pudiera incluso perder actualidad.

En este empeño nos acompañó el optimismo, aunque sin la suficiente experiencia, y pudimos reunir un valioso grupo de compañeros, representativo de cinco provincias del país y de 13 especialidades médicas que trabajaron tesoneramente y supieron vencer las dificultades con que tropezamos en esta difícil tarea.

Después de dos años de labor paciente concluimos esta obra, sin haber experimentado una total satisfacción, por lo que llegamos a la conclusión de que nunca la íbamos a sentir completamente, según nuestros deseos. No obstante, nos decidimos a publicar el trabajo, pues consideramos que a pesar de los defectos que pudiera tener, iba a ser de utilidad, sobre todo para los que comienzan a andar por el escabroso camino de la terapia intensiva.

*Dr. Armando Caballero López
Villa Clara, 1988*

CONTENIDO GENERAL

GENERALIDADES

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Capítulo 1. Surgimiento, desarrollo y organización de los cuidados intensivos

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández

Capítulo 2. Ética y bioética en cuidados intensivos

Dr. C. Alfredo Espinosa Brito

Capítulo 3. Sistemas de valoración pronóstica en medicina intensiva

Dr. Abdel Elicio Peña Quijada y Dr. Amaury Chang Cruz

Capítulo 4. Aspectos psicológicos del paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos

Lic. Yanet Silva Albear y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 5. El familiar acompañante en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Alejandro Aréu Regateiro, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
y Dra. Nora Lim Alonso*

Capítulo 6. ¿Quiénes ingresan y egresan en las unidades de cuidados intensivos?

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 7. Consentimiento informado en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Jorge Luis Pico Peña, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso

Capítulo 8. Calidad de la atención médica al paciente en estado crítico

Dra. Tania María Fernández Hernández

Capítulo 9. Cómo formar o enseñar a los intensivistas

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 10. Pruebas inmunológicas en el paciente grave. Uso e interpretación

Dr. Celestino Fusté Jiménez

IMAGENOLÓGIA EN EL PACIENTE GRAVE

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo y Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo

Capítulo 11. Radiografía de tórax en el paciente grave

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo

Capítulo 12. Ultrasonido abdominal en el paciente grave

Dra. Isabel Cristina Marimón Carrazana

Capítulo 13. Tomografía axial computarizada. Algunas consideraciones en el paciente grave

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo

Capítulo 14. Resonancia magnética en el paciente neurocrítico

Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo

Capítulo 15. Ecografía pulmonar en cuidados intensivos

Dr. Ricardo Arturo Arteaga Mora

MEDIO INTERNO

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 16. Trastornos del equilibrio hídrico

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 17. Trastornos del equilibrio electrolítico

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 18. Trastornos del equilibrio ácido-básico

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 19. Nutrición parenteral en el paciente crítico

Dr. David Orlando León Pérez

Capítulo 20. Nutrición enteral

Dr. C. Wilfredo Hernández Pedroso y Dr. Roberto Héctor Henry Knight

Capítulo 21. Nutrición en situaciones especiales

Dr. David Orlando León Pérez

URGENCIAS RESPIRATORIAS

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 22. Aspectos anatomofisiológicos del aparato respiratorio

Dr. Víctor Navarrete Zuazo y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 23. Manejo de la vía aérea artificial difícil

Dr. Víctor Navarrete Zuazo

Capítulo 24. Oximetría de pulso

Dr. Armando David Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 25. Medición del dióxido de carbono espirado o capnografía

Dr. Víctor Navarrete Zuazo

Capítulo 26. Broncoscopia en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Adrián Gómez Alemán

Capítulo 27. Traqueostomía: técnica, indicaciones y manejo en cuidados intensivos

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 28. Insuficiencia respiratoria aguda

Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. Mario Fernando Acosta Caba

Capítulo 29. Síndrome de distrés respiratorio agudo

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 30. Asma aguda grave

Dr. Orellys Gómez González y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 31. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Dr. Jorge Alain Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 32. Evaluación de la oxigenación, ventilación y difusión

Dr. Wilder Reinoso Fernández

VENTILACIÓN MECÁNICA

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 33. Historia de la ventilación artificial mecánica

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 34. Clasificación de los ventiladores mecánicos

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 35. Principios básicos de diseño de los ventiladores mecánicos

Dr. C. Armando Caballero López e Ing. Ernesto Martínez Orellana

Capítulo 36. Ventilación asistocontrolada

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 37. Ventilación mandatoria intermitente

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 38. Ventilación con presión soporte

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 39. Ventilación con presión control

Dr. Iván Moyano Alfonso

Capítulo 40. Ventilación bifásica intermitente con presión positiva de la vía aérea

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 41. Ventilación con relación I:E inversa

Dr. Iván Moyano Alfonso

Capítulo 42. Presión positiva al final de la espiración/presión positiva continua en la vía aérea

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 43. Ventilación con liberación de presión de la vía aérea

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 44. Ventilación asistida proporcional

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 45. Ventilación asistida neuralmente ajustada

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 46. Hipercapnia permisiva

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 47. Ventilación de alta frecuencia

Dr. C. Volfredo Camacho Assef

Capítulo 48. Ventilación no invasiva

Dra. Zadis Navarro Rodríguez y Dr. Antonio Esquinas Rodríguez

Capítulo 49. Soporte vital extracorpóreo

Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza, Dr. C. Antolín Romero Suárez,

Dra. Juliette Suárez López y Dr. Emi Hernández Fernández

Capítulo 50. Eliminación extracorpórea de dióxido de carbono

Dr. Osvaldo González Alfonso

Capítulo 51. Ventilación pulmonar independiente

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 52. Complicaciones de la ventilación mecánica

Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 53. Proceso de destete de la ventilación artificial mecánica

Dra. C. Nuria Rosa Iglesias Almanza

Capítulo 54. Humidificación en ventilación mecánica en pacientes críticos

Dr. Antonio Esquinas Rodríguez y Dr. Alejandro Úbeda Iglesias

Capítulo 55. Fisioterapia respiratoria en cuidados intensivos

Dra. Nora Lim Alonso y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez

Capítulo 56. Maniobras de reclutamiento alveolar

Dr. C. Julio Guirola de la Parra

Capítulo 57. Sincronía paciente-ventilador

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 58. Monitorización de la ventilación mecánica

Dr. Vinko Tomacic Flores

Capítulo 59. Ética en el paciente ventilado

Dr. C. Alfredo Espinosa Brito y Dr. C. Armando Caballero López

URGENCIAS CARDIOVASCULARES

Dr. Ramiro Ramos Ramírez y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada

Capítulo 60. Fisiología cardiovascular básica

Dr. Raimundo Carmona Puerta

Capítulo 61. Accesos vasculares

Dr. Mauro López Ortega

Capítulo 62. Monitoreo hemodinámico no invasivo en cuidados intensivos

Dr. José Turrent Figueras

Capítulo 63. Monitorización hemodinámica avanzada del paciente en estado crítico

Dr. Osvaldo González Alfonso

Capítulo 64. Paro cardiorrespiratorio

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 65. Enfermedades del pericardio

Dr. Carlos Angulo Elers

Capítulo 66. Marcapasos electrónicos en situaciones de emergencia

Dr. Ramiro Ramos Ramírez

Capítulo 67. Marcapasos permanentes. Interpretación del electrocardiograma en situaciones de emergencia

Dr. Roberto Casola Crespo y Dr. Lázaro José Ramírez Lana

Capítulo 68. Insuficiencia cardiaca

Dr. Francisco Luis Moreno Martínez

- 
- The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.
- Capítulo 69.** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
Dr. Enrique García Salas
- Capítulo 70.** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
Dr. José Carlos López Marín
- Capítulo 71.** Complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio
Dr. Roger Mirabal Rodríguez
- Capítulo 72.** Shock cardiogénico
Dr. Ebrey León Aliz y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada
- Capítulo 73.** Tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio
Dr. Roberto Casola Crespo
- Capítulo 74.** Tratamiento de las arritmias supraventriculares en la unidad de cuidados intensivos
Dr. Aniceto Enrique León Moreno y Dr. Ramiro Ramos Ramírez
- Capítulo 75.** Arritmias ventriculares en el paciente en estado crítico
Dr. Ramiro Ramos Ramírez
- Capítulo 76.** Trastornos de la conducción auriculoventricular
Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada y Dr. Raimundo Carmona Puerta
- Capítulo 77.** Miocarditis aguda
Dr. Antonio Castro Expósito
- Capítulo 78.** Emergencia hipertensiva
Dr. Alberto Morales Salinas† y Dr. Javier Sobrino Martínez
- Capítulo 79.** Síndromes aórticos agudos
Dr. C. Héctor del Cueto Espinosa† y Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 80.** Tromboembolismo pulmonar
Dr. Israel Serra Machado y Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 81.** Ecocardiograma en el paciente grave
Dr. Roberto Bermúdez Yera y Dr. Alberto Morales Salinas†
- Capítulo 82.** Cardiopatía isquémica: nuevas tecnologías e indicaciones
Dr. Ebrey León Aliz, Dr. Iguer Fernando Aladro Miranda, Dr. Rosendo Seferino Ybargollín Hernández y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera
- Capítulo 83.** Hipertensión pulmonar
Dr. Benito Saíenz González de la Peña, Dr. Julio César Gandarilla Sarmientos, Dra. Eleana Pacheco Álvarez y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

URGENCIAS NEUROLÓGICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 84. Coma

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

Capítulo 85. Monitoreo multimodal en el paciente neurocrítico

Dr. Walter Videtta, Dr. Gustavo Giovanni Domeniconi y Dr. César Marcelo Costilla

Capítulo 86. Hemorragia subaracnoidea

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Capítulo 87. Evaluación y cuidados generales del paciente con ictus isquémico agudo

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

Capítulo 88. Hemorragia intracerebral espontánea

Dr. C. Armando Cacciatori Castro y Dr. C. Daniel Agustín Godoy

Capítulo 89. Estado epiléptico

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 90. Infecciones del sistema nervioso central

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 91. Crisis miasténica

Dra. Daymara del Río Bazán, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso

Capítulo 92. Síndrome de Guillain Barré

Dr. Marcos Luis García y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 93. Muerte encefálica

Dra. Blanca Corina Pupo Bellini

Capítulo 94. Polineuropatía y miopatía en el paciente en estado crítico

Dra. Miriam Batule Domínguez

Capítulo 95. Síndrome neuroléptico maligno

Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 96. Neuroprotección

Dr. Alexis Morales Valderas

Capítulo 97. Encefalopatía metabólica

Dr. C. Jesús Pérez Nellar

URGENCIAS ENDOCRINAS

Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos

Capítulo 98. Cetoacidosis diabética

Dr. C. Emilio Bustillo Solano

Capítulo 99. Síndromes hiperosmolares

Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos

Capítulo 100. Urgencias tiroideas

Dra. Yenisey Quintero Méndez y Dra. María Elena Rivas Alpízar

Capítulo 101. Disfunción suprarrenal aguda del paciente grave

Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez y Dr. C. Armando Caballero López

DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL

Dra. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Mario Orlando Hernández Cuba

Capítulo 102. Gastrostomía percutánea endoscópica

Dr. Mario Orlando Hernández Cuba

Capítulo 103. Enfermedad vascular intestinal. Colitis isquémica

Dr. Adrián Marcos Mellado Pérez

Capítulo 104. Megacolon tóxico

Dr. Yosvany Medina Garrido

Capítulo 105. Insuficiencia hepática crónica agudizada

Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Haddel Garzón Cabrera

Capítulo 106. Insuficiencia hepática aguda

Dr. José Aquiles Camejo Pérez

Capítulo 107. Hemorragia digestiva alta grave

Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. José Amadys Suárez Herrera

Capítulo 108. Pancreatitis aguda

Dr. C. Julio César González Aguilera, Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez y Dr. Francisco Cordié Muñoz

URGENCIAS HEMATOLÓGICAS

Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. José Luis Aparicio Suárez

Capítulo 109. Fisiología de la coagulación

Dr. José Luis Aparicio Suárez

Capítulo 110. Trastornos de la coagulación en el paciente grave

Dr. José Luis Aparicio Suárez y Dr. Carlos Herrera Cartaya

Capítulo 111. Púrpura trombocitopénica trombótica

Dr. Olga Lidia Alonso Mariño

Capítulo 112. Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Bárbaro Medina Rodríguez

Capítulo 113. Anticoagulantes

Dr. Agnerys López Sacerio

Capítulo 114. Complicaciones del paciente con anemia drepanocítica

Dr. Manuel Antonio Arce González

Capítulo 115. Medicina transfusional

Dr. José Luis Aparicio Suárez, Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dra. Berta Odalys Ferrera Morales

URGENCIAS OBSTÉTRICAS

Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez

Capítulo 116. Ictericia y hepatopatías en la gestación

Dr. Rolando Riera Santiesteban y Dra. Carmen Bosch Costafreda

Capítulo 117. Sangrado en el tercer trimestre del embarazo, el parto y sus complicaciones

Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez y Dr. Juan Antonio Suárez González

Capítulo 118. Preeclampsia-eclampsia

Dr. Juan Antonio Suárez González y Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†

Capítulo 119. Embolismo del líquido amniótico o síndrome anafilactoide del embarazo

Dra. Vicia Mercedes Sánchez Ávalos

Capítulo 120. Infección puerperal

Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez

Capítulo 121. Transferencia transplacentaria de drogas

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez

Capítulo 122. Estenosis mitral y embarazo

Dr. Juan Francisco Rocha Hernández, Dr. Manuel Maurilio Basulto Barroso y Dr. Raúl Antonio Pérez Sarmiento

Capítulo 123. Miocardiopatía en el periparto

Dr. Moisés Aramís Santos Peña

URGENCIAS SÉPTICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 124. Características microbiológicas de las infecciones del paciente grave

Dr. Elías Guilarte García

Capítulo 125. Presión intraabdominal. Síndrome compartimental del abdomen

Dr. C. Caridad Soler Morejón

Capítulo 126. Fiebre en el paciente crítico

Dr. José Francisco Martínez Delgado†

Capítulo 127. Neumonía comunitaria grave

Dr. Adriel Viera Paz

Capítulo 128. Neumonía asociada a la ventilación

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia

Capítulo 129. Endocarditis infecciosa

Dra. Ana Luisa Alonso Mariño

Capítulo 130. Peritonitis

Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez

Capítulo 131. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Dr. José Ramón Cartaya Irastorza y Dra. Yamilet Segredo Molina

Capítulo 132. Sepsis en el paciente en estado crítico

Dr. C. Julio César González Aguilera

Capítulo 133. Shock séptico

Dr. C. Richard Phillip Dellinger

Capítulo 134. Disfunción orgánica múltiple

Dr. Pedro Ramón Nieto Prendes

Capítulo 135. Síndrome de disfunción mitocondrial y microvascular

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†

Capítulo 136. Estrategia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos de un hospital clinicoquirúrgico complejo

Dr. René Zamora Marín, Dra. Berta Alejandrina González Muñoz y Dr. Hilev Larrondo Muguercia

Capítulo 137. Pautas para el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones en la unidad de cuidados intensivos

Dr. Moisés Morejón García

Capítulo 138. Tratamiento de la candidiasis invasiva en cuidados intensivos

Dr. Reynol Rubiera Jiménez

Capítulo 139. Infecciones graves de tejidos blandos

Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez

Capítulo 140. Vigilancia y prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en unidades de cuidados intensivos

Dra. Geydy Leal Alpízar y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza

URGENCIAS TRAUMÁTICAS

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 141. Epidemiología de las lesiones traumáticas

Dr. Humberto Guanche Garcel y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 142. Respuesta fisiológica al trauma

Dr. Rafael Suárez Domínguez

Capítulo 143. Atención inicial al paciente politraumatizado

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia

Capítulo 144. Shock hipovolémico

Dr. José Turrent Figueras y Dra. Bárbara Haliberto Armenteros

Capítulo 145. Trauma torácico

Dr. Rodolfo Eliseo Morales Valdés y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera

Capítulo 146. Traumatismo craneoencefálico grave

Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Jorge Luiz da Rocha Paranhos

Capítulo 147. Síndrome de embolia grasa

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 148. Trauma de la pelvis y extremidades inferiores

Dr. Francisco Urbay Ceballos, Dr. Lázaro Sánchez Olazábal

y Dr. Pedro Manuel Bueno Rodríguez

Capítulo 149. Trauma abdominal

Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera

Capítulo 150. Traumatismos faciales

Dr. Rolando Enrique Delis Fernández

URGENCIAS POSOPERATORIAS

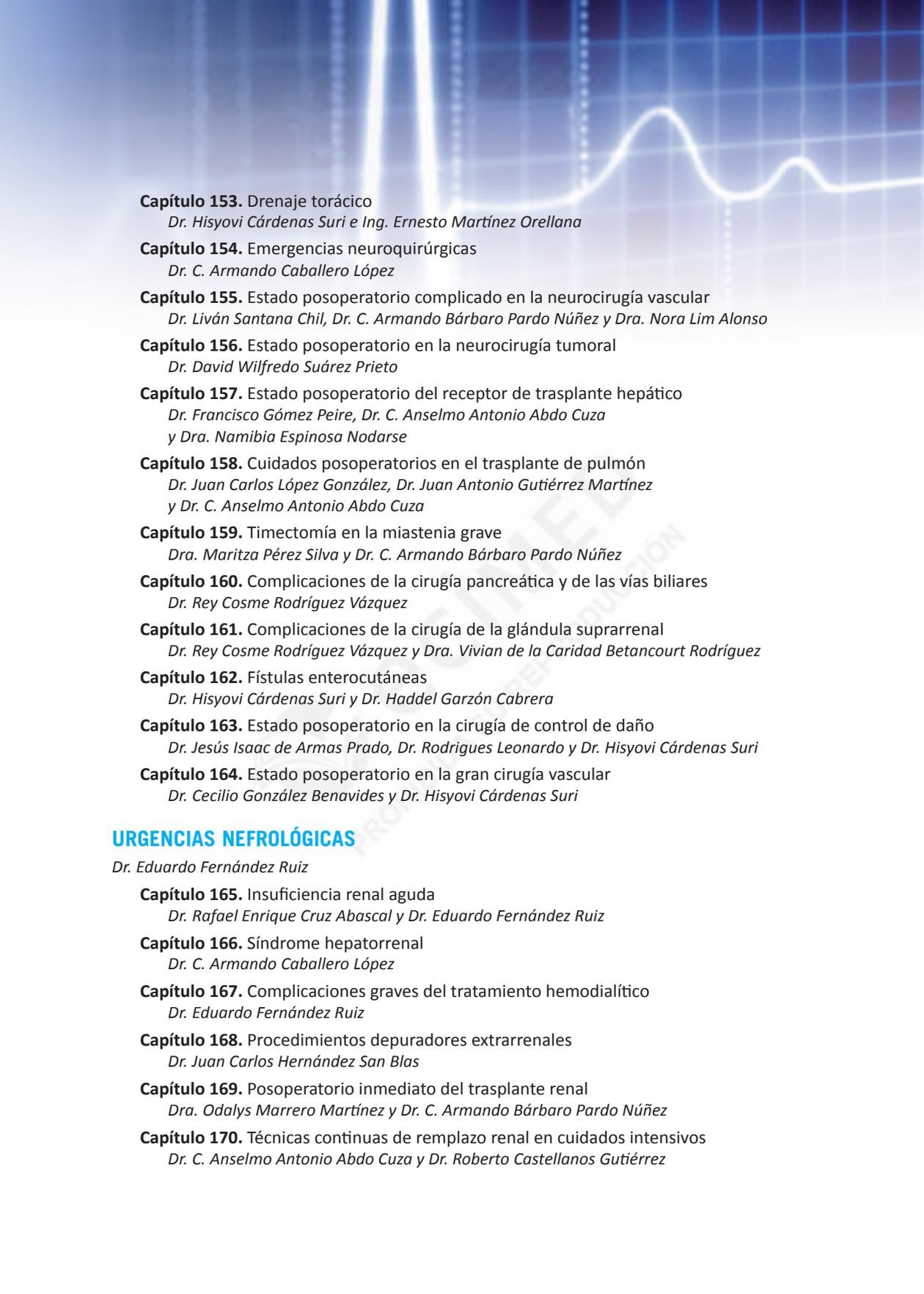
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

Capítulo 151. Estado posoperatorio del paciente con cirugía torácica

Dr. Haddel Garzón Cabrera y Dr. Gustavo Alonso Pérez Zabala

Capítulo 152. Estado posoperatorio en la cirugía cardiovascular

Dr. Leonel Fuentes Herrera y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera

- 
- Capítulo 153.** Drenaje torácico
Dr. Hisyovi Cárdenas Suri e Ing. Ernesto Martínez Orellana
- Capítulo 154.** Emergencias neuroquirúrgicas
Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 155.** Estado posoperatorio complicado en la neurocirugía vascular
Dr. Liván Santana Chil, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso
- Capítulo 156.** Estado posoperatorio en la neurocirugía tumoral
Dr. David Wilfredo Suárez Prieto
- Capítulo 157.** Estado posoperatorio del receptor de trasplante hepático
Dr. Francisco Gómez Peire, Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dra. Namibia Espinosa Nodarse
- Capítulo 158.** Cuidados posoperatorios en el trasplante de pulmón
Dr. Juan Carlos López González, Dr. Juan Antonio Gutiérrez Martínez y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza
- Capítulo 159.** Timectomía en la miastenia grave
Dra. Maritza Pérez Silva y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
- Capítulo 160.** Complicaciones de la cirugía pancreática y de las vías biliares
Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez
- Capítulo 161.** Complicaciones de la cirugía de la glándula suprarrenal
Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez y Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez
- Capítulo 162.** Fístulas enterocutáneas
Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera
- Capítulo 163.** Estado posoperatorio en la cirugía de control de daño
Dr. Jesús Isaac de Armas Prado, Dr. Rodríguez Leonardo y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri
- Capítulo 164.** Estado posoperatorio en la gran cirugía vascular
Dr. Cecilio González Benavides y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

URGENCIAS NEFROLÓGICAS

Dr. Eduardo Fernández Ruiz

- Capítulo 165.** Insuficiencia renal aguda
Dr. Rafael Enrique Cruz Abascal y Dr. Eduardo Fernández Ruiz
- Capítulo 166.** Síndrome hepatorenal
Dr. C. Armando Caballero López
- Capítulo 167.** Complicaciones graves del tratamiento hemodialítico
Dr. Eduardo Fernández Ruiz
- Capítulo 168.** Procedimientos depuradores extrarrenales
Dr. Juan Carlos Hernández San Blas
- Capítulo 169.** Posoperatorio inmediato del trasplante renal
Dra. Odalys Marrero Martínez y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
- Capítulo 170.** Técnicas continuas de remplazo renal en cuidados intensivos
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez



ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Dra. Lilia María Ortega González y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 171. Dengue

Dra. Dalilis Druyet Castillo y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 172. Fiebres hemorrágicas virales

Dra. Lilia María Ortega González y Dr. Wilder Reinoso Fernández

Capítulo 173. Enfermedades por hantavirus

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 174. Chikungunya

Dr. C. Daniel González Rubio

Capítulo 175. Síndrome respiratorio grave agudo

Dr. Hubert Blas Rivero Martínez y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 176. Gripe aviar y nuevos subtipos de virus respiratorios

Dra. Milena Duque Vizcaíno

Capítulo 177. Influenza A (H1N1)

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Capítulo 178. Cólera

Dr. José Manuel Torres Maceo y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 179. Leptospirosis grave

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 180. Paludismo en unidades de cuidados intensivos

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 181. Legionelosis

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 182. Ántrax

Dra. Lilia María Ortega González

Capítulo 183. Viruela

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 184. Botulismo

Dra. Rosa María Arocha Hernández y Dr. Armando David Caballero Font

Capítulo 185. Complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Dra. Lilia María Ortega González, Dr. Omar Batista Kuchinski, Dr. Jesús Valdés Casanova y Dr. Jorge Pérez Ávila

OTRAS URGENCIAS

Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 186. Analgesia, sedación y *delirium* en el paciente en estado crítico

Dr. Becket Argüello López

Capítulo 187. Intoxicaciones exógenas

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 188. Ahorcamiento incompleto

Dra. Cecilia del Pozo Hessing

Capítulo 189. Ahogamiento incompleto

Dra. Cecilia del Pozo Hessing

Capítulo 190. Lesiones provocadas por la electricidad

Dr. C. Víctor René Navarro Machado

Capítulo 191. Trastornos de la termorregulación

Dr. Dalsy Torres Ávila

Capítulo 192. Atención al donante de órganos en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Julio Alfredo Blanco Ruíz, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez
y Dra. Nora Lim Alonso*

Capítulo 193. Rabdomiólisis

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz

Capítulo 194. Traslado intrahospitalario del paciente grave

Dra. Yenisey Quintero Méndez

Capítulo 195. Uso de bloqueadores neuromusculares en el paciente en estado crítico

Dr. Cs. Idoris Cordero Escobar

Capítulo 196. Síndrome antifosfolípido catastrófico

Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez y Dr. José Antonio González Gómez

Capítulo 197. Enfermedades disbáricas

Dr. Alexis Morales Valderas



ECUAMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

CONTENIDO

URGENCIAS NEFROLÓGICAS

Capítulo 165. Insuficiencia renal aguda/ 3

- Lesión renal aguda/ 3
 - Epidemiología y mortalidad/ 4
 - Etiología y clasificación/ 4
 - Fisiopatología/ 6
 - Diagnóstico y clínica/ 11
 - Prevención de la lesión renal aguda/ 16
 - Tratamiento de la lesión renal aguda establecida/ 16
- Bibliografía/ 21

Capítulo 166. Síndrome hepatorenal/ 23

- Patogénesis/ 23
 - Factores precipitantes/ 24
- Cuadro clínico/ 26
- Diagnóstico/ 26
 - Diagnóstico diferencial/ 28
- Tratamiento/ 28
 - Tratamiento específico/ 29
 - Otras estrategias terapéuticas/ 32
- Bibliografía/ 33

Capítulo 167. Complicaciones graves del tratamiento hemodialítico/ 37

- Complicaciones cardiovasculares/ 38
 - Taponamiento cardiaco/ 39
 - Edema pulmonar agudo/ 39
 - Trastornos del ritmo cardiaco/ 40
 - Enfermedad cardiaca isquémica de la uremia/ 40
 - Emergencias y urgencias hipertensivas/ 41
- Complicaciones digestivas/ 41
 - Pancreatitis aguda/ 41
 - Sangramiento digestivo/ 42
 - Infarto intestinal agudo/ 43
- Complicaciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas/ 43
 - Hiponatremia grave/ 44
 - Hiperpotasemia/ 44
 - Acidosis metabólica/ 44
 - Estado hiperosmolar/ 45
- Complicaciones neurológicas/ 45

Encefalopatía urémica/ 46
Síndrome de desequilibrio de diálisis/ 46
Embolismo aéreo/ 47
Complicaciones inmunológicas/ 48
 Síndrome de primer uso/ 48
 Infecciones graves/ 48
Complicaciones técnicas/ 49
Bibliografía/ 50

Capítulo 168. Procedimientos depuradores extrarrenales/ 52

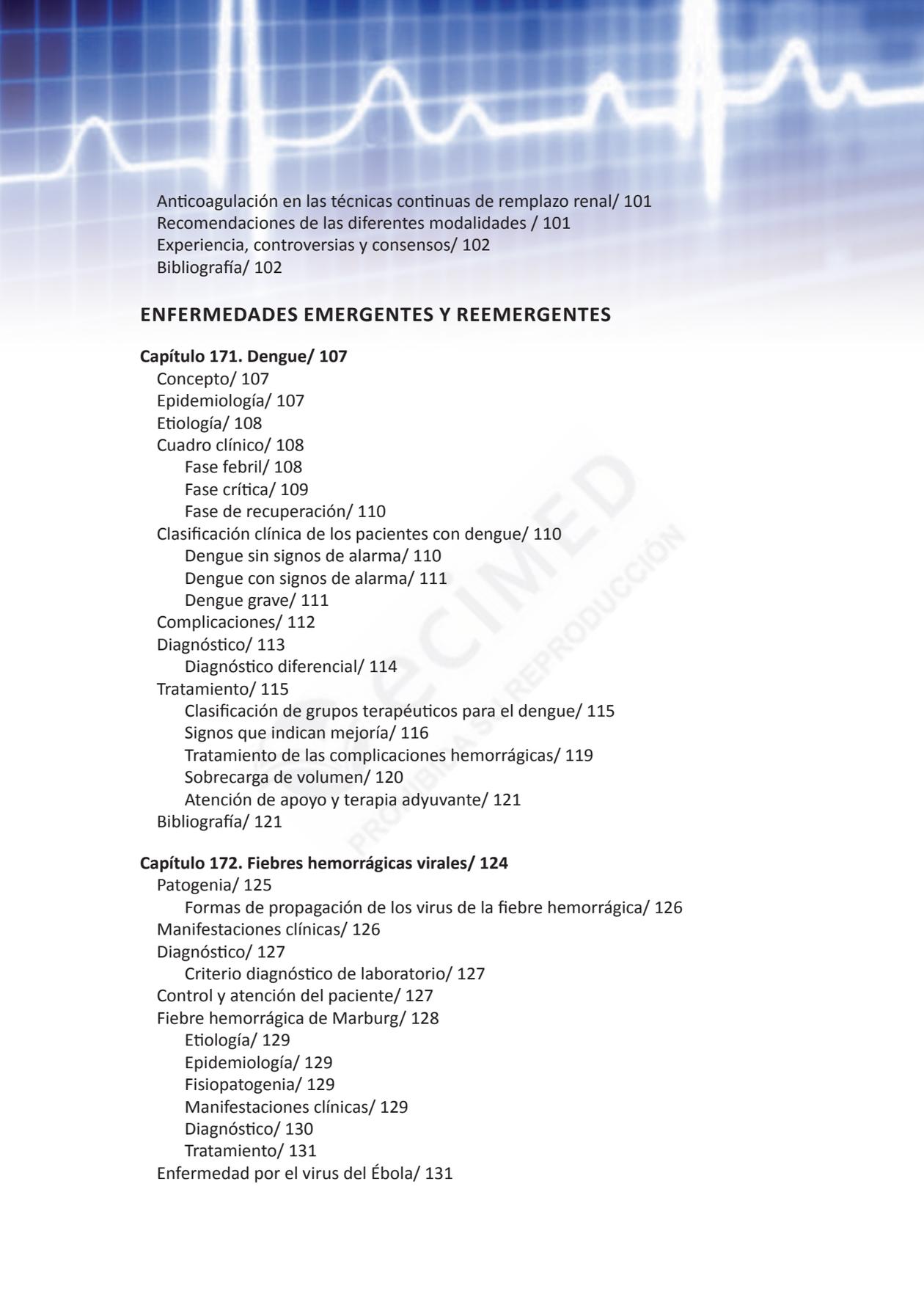
Tratamientos de depuración extracorpórea/ 53
 Indicación del procedimiento depurador extrarrenal/ 53
 Indicación para hemodiálisis o hemoperfusión de drogas o toxinas/ 55
Elección de la técnica de depuración extrarrenal/ 56
 Elección de la membrana/ 57
Diálisis/ 59
 Principios biofísicos/ 59
Hemodiálisis/ 60
Hemoperfusión/ 63
Diálisis peritoneal/ 64
Técnicas continuas de depuración/ 65
 Hemofiltración y hemodiafiltración/ 65
 Farmacocinética durante el tratamiento/ 67
 Atención práctica de los casos/ 68
Plasmaféresis/ 69
Bibliografía/ 72

Capítulo 169. Posoperatorio inmediato del trasplante renal/ 74

Trasplante renal/ 75
 Contraindicaciones/ 75
Posoperatorio en la unidad de cuidados intensivos/ 75
 Complicaciones posoperatorias inmediatas/ 78
 Complicaciones clínicas infecciosas/ 80
 Complicaciones quirúrgicas/ 81
Egreso de la UCI/ 83
Bibliografía/ 84

Capítulo 170. Técnicas continuas de remplazo renal en cuidados intensivos/ 86

Indicación de las técnicas continuas de remplazo renal/ 87
 Renales/ 87
 No renales/ 87
 Niveles de evidencia / 90
Características generales de las técnicas continuas de remplazo renal/ 91
Componentes de un equipo de depuración extracorpórea/ 94
Composición de la máquina de diálisis/ 98



Anticoagulación en las técnicas continuas de remplazo renal/ 101
Recomendaciones de las diferentes modalidades / 101
Experiencia, controversias y consensos/ 102
Bibliografía/ 102

ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Capítulo 171. Dengue/ 107

Concepto/ 107
Epidemiología/ 107
Etiología/ 108
Cuadro clínico/ 108
 Fase febril/ 108
 Fase crítica/ 109
 Fase de recuperación/ 110
Clasificación clínica de los pacientes con dengue/ 110
 Dengue sin signos de alarma/ 110
 Dengue con signos de alarma/ 111
 Dengue grave/ 111
Complicaciones/ 112
Diagnóstico/ 113
 Diagnóstico diferencial/ 114
Tratamiento/ 115
 Clasificación de grupos terapéuticos para el dengue/ 115
 Signos que indican mejoría/ 116
 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas/ 119
 Sobrecarga de volumen/ 120
 Atención de apoyo y terapia adyuvante/ 121
Bibliografía/ 121

Capítulo 172. Fiebres hemorrágicas virales/ 124

Patogenia/ 125
 Formas de propagación de los virus de la fiebre hemorrágica/ 126
Manifestaciones clínicas/ 126
Diagnóstico/ 127
 Criterio diagnóstico de laboratorio/ 127
Control y atención del paciente/ 127
Fiebre hemorrágica de Marburg/ 128
 Etiología/ 129
 Epidemiología/ 129
 Fisiopatogenia/ 129
 Manifestaciones clínicas/ 129
 Diagnóstico/ 130
 Tratamiento/ 131
Enfermedad por el virus del Ébola/ 131

Concepto/ 131
Antecedentes, epidemiología y microbiología/ 131
Manifestaciones clínicas/ 133
Diagnóstico/ 133
Tratamiento/ 133
Bibliografía/ 135

Capítulo 173. Enfermedades por Hantavirus/ 137

Epidemiología/ 137
Patogénesis/ 138
Fiebre hemorrágica con síndrome renal/ 139
Síndrome cardiopulmonar por hantavirus/ 140
 Fase prodrómica/ 140
 Fase cardiopulmonar/ 140
 Fase de convalecencia/ 141
Diagnóstico/ 141
 Diagnóstico diferencial/ 141
Prevención/ 142
Tratamiento/ 142
Bibliografía/ 143

Capítulo 174. Chikungunya/ 146

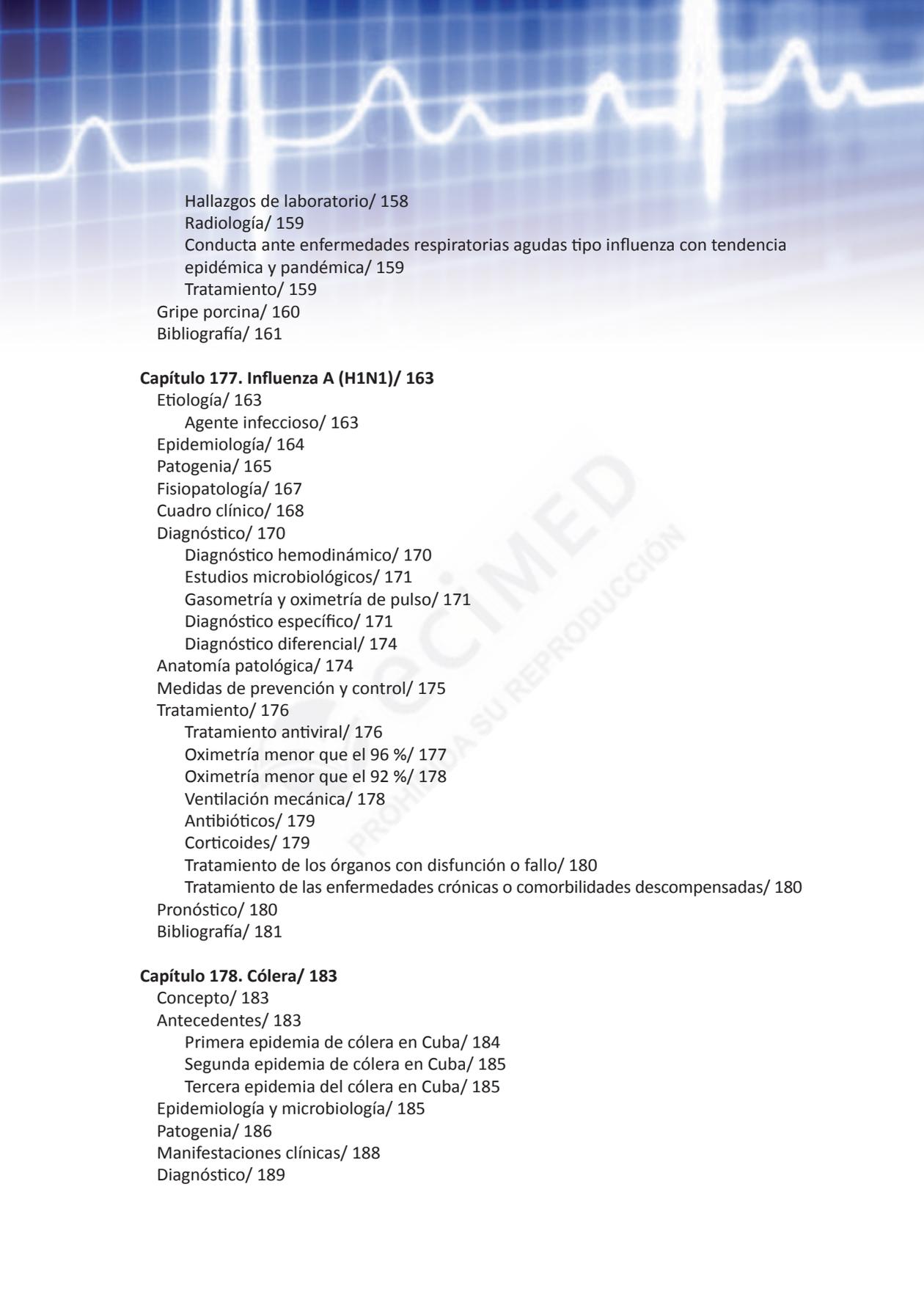
Concepto/ 146
Agente causal/ 146
Manifestaciones clínicas/ 146
 Formas clínicas graves/ 147
Tratamiento/ 147
Bibliografía / 148

Capítulo 175. Síndrome respiratorio grave agudo/ 150

Factores de riesgo/ 151
Transmisión y situaciones especiales/ 151
Manifestaciones clínicas/ 151
Diagnóstico/ 152
 Diagnóstico por aislamiento viral y serología específica/ 152
 Diagnóstico diferencial/ 153
Tratamiento/ 153
Bibliografía/ 154

Capítulo 176. Gripe aviar y nuevos subtipos de virus respiratorios/ 156

Gripe o influenza aviar/ 156
 Definición de casos/ 157
 Patogenia/ 157
 Manifestaciones clínicas/ 158
 Complicaciones/ 158



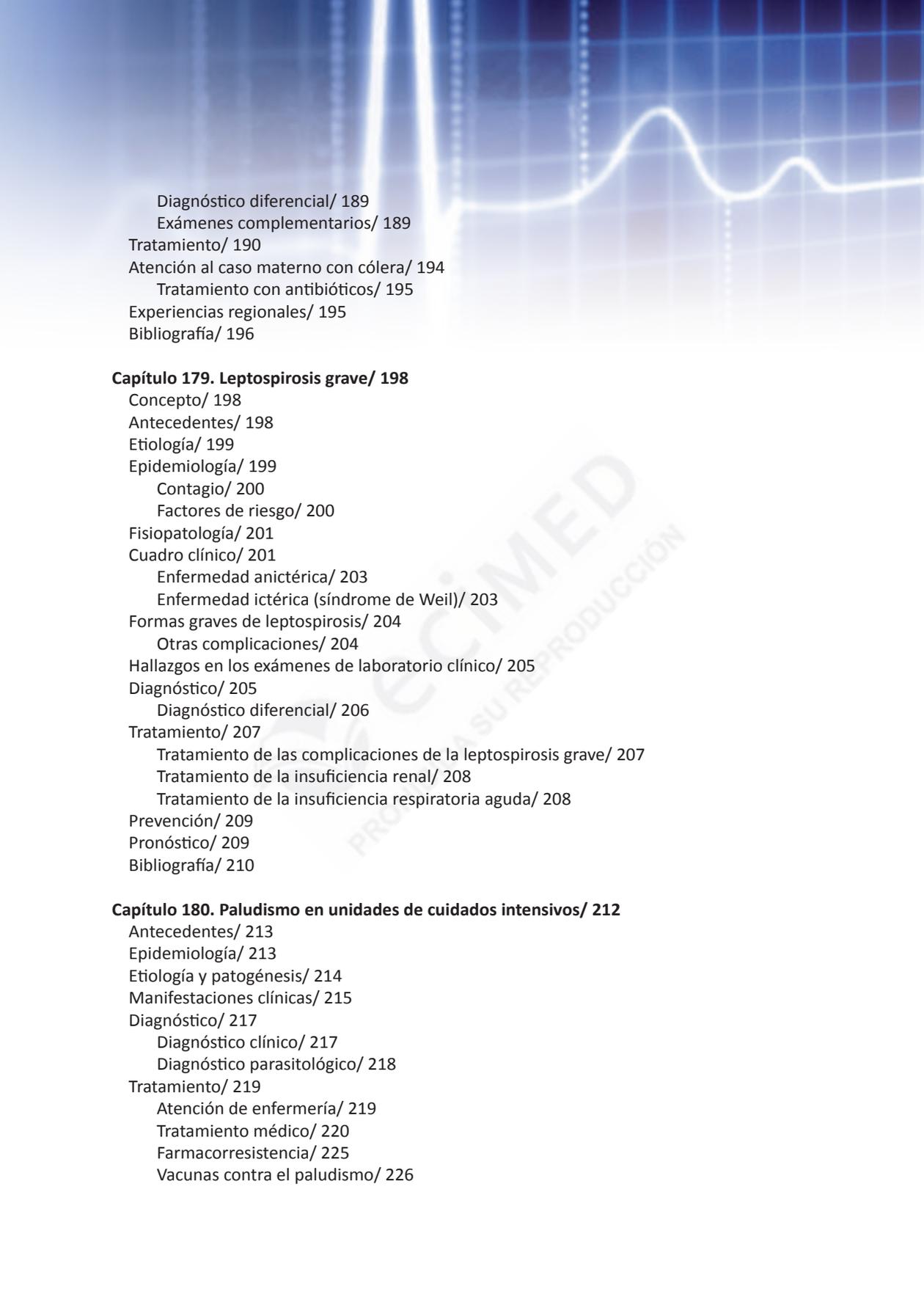
Hallazgos de laboratorio/ 158
Radiología/ 159
Conducta ante enfermedades respiratorias agudas tipo influenza con tendencia epidémica y pandémica/ 159
Tratamiento/ 159
Gripe porcina/ 160
Bibliografía/ 161

Capítulo 177. Influenza A (H1N1)/ 163

Etiología/ 163
 Agente infeccioso/ 163
Epidemiología/ 164
Patogenia/ 165
Fisiopatología/ 167
Cuadro clínico/ 168
Diagnóstico/ 170
 Diagnóstico hemodinámico/ 170
 Estudios microbiológicos/ 171
 Gasometría y oximetría de pulso/ 171
 Diagnóstico específico/ 171
 Diagnóstico diferencial/ 174
Anatomía patológica/ 174
Medidas de prevención y control/ 175
Tratamiento/ 176
 Tratamiento antiviral/ 176
 Oximetría menor que el 96 %/ 177
 Oximetría menor que el 92 %/ 178
 Ventilación mecánica/ 178
 Antibióticos/ 179
 Corticoides/ 179
 Tratamiento de los órganos con disfunción o fallo/ 180
 Tratamiento de las enfermedades crónicas o comorbilidades descompensadas/ 180
Pronóstico/ 180
Bibliografía/ 181

Capítulo 178. Cólera/ 183

Concepto/ 183
Antecedentes/ 183
 Primera epidemia de cólera en Cuba/ 184
 Segunda epidemia de cólera en Cuba/ 185
 Tercera epidemia del cólera en Cuba/ 185
Epidemiología y microbiología/ 185
Patogenia/ 186
Manifestaciones clínicas/ 188
Diagnóstico/ 189



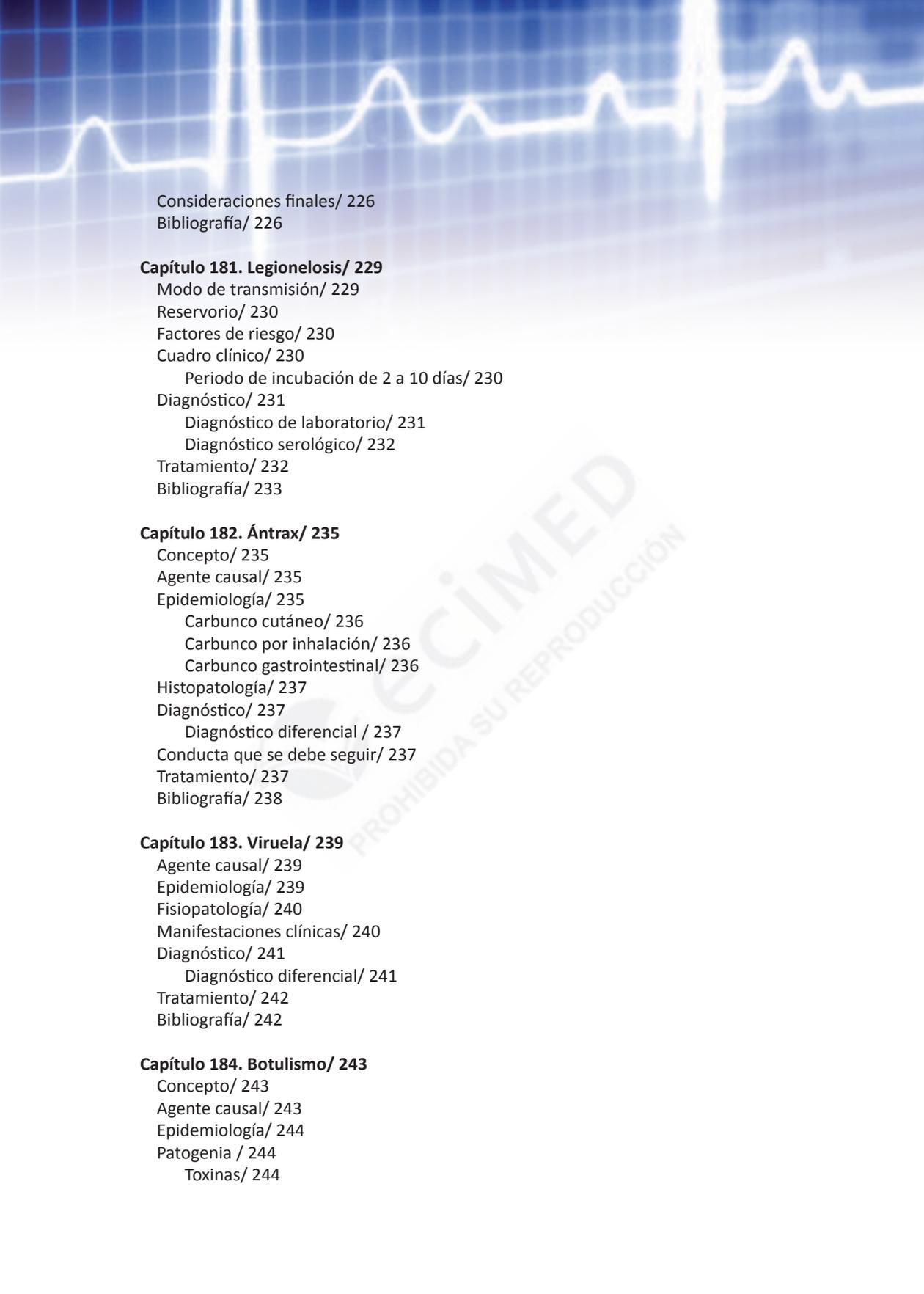
Diagnóstico diferencial/ 189
Exámenes complementarios/ 189
Tratamiento/ 190
Atención al caso materno con cólera/ 194
 Tratamiento con antibióticos/ 195
Experiencias regionales/ 195
Bibliografía/ 196

Capítulo 179. Leptospirosis grave/ 198

Concepto/ 198
Antecedentes/ 198
Etiología/ 199
Epidemiología/ 199
 Contagio/ 200
 Factores de riesgo/ 200
Fisiopatología/ 201
Cuadro clínico/ 201
 Enfermedad anictérica/ 203
 Enfermedad icterica (síndrome de Weil)/ 203
Formas graves de leptospirosis/ 204
 Otras complicaciones/ 204
Hallazgos en los exámenes de laboratorio clínico/ 205
Diagnóstico/ 205
 Diagnóstico diferencial/ 206
Tratamiento/ 207
 Tratamiento de las complicaciones de la leptospirosis grave/ 207
 Tratamiento de la insuficiencia renal/ 208
 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda/ 208
Prevención/ 209
Pronóstico/ 209
Bibliografía/ 210

Capítulo 180. Paludismo en unidades de cuidados intensivos/ 212

Antecedentes/ 213
Epidemiología/ 213
Etiología y patogénesis/ 214
Manifestaciones clínicas/ 215
Diagnóstico/ 217
 Diagnóstico clínico/ 217
 Diagnóstico parasitológico/ 218
Tratamiento/ 219
 Atención de enfermería/ 219
 Tratamiento médico/ 220
 Farmacorresistencia/ 225
 Vacunas contra el paludismo/ 226



Consideraciones finales/ 226
Bibliografía/ 226

Capítulo 181. Legionelosis/ 229

Modo de transmisión/ 229
Reservorio/ 230
Factores de riesgo/ 230
Cuadro clínico/ 230
 Periodo de incubación de 2 a 10 días/ 230
Diagnóstico/ 231
 Diagnóstico de laboratorio/ 231
 Diagnóstico serológico/ 232
Tratamiento/ 232
Bibliografía/ 233

Capítulo 182. Ántrax/ 235

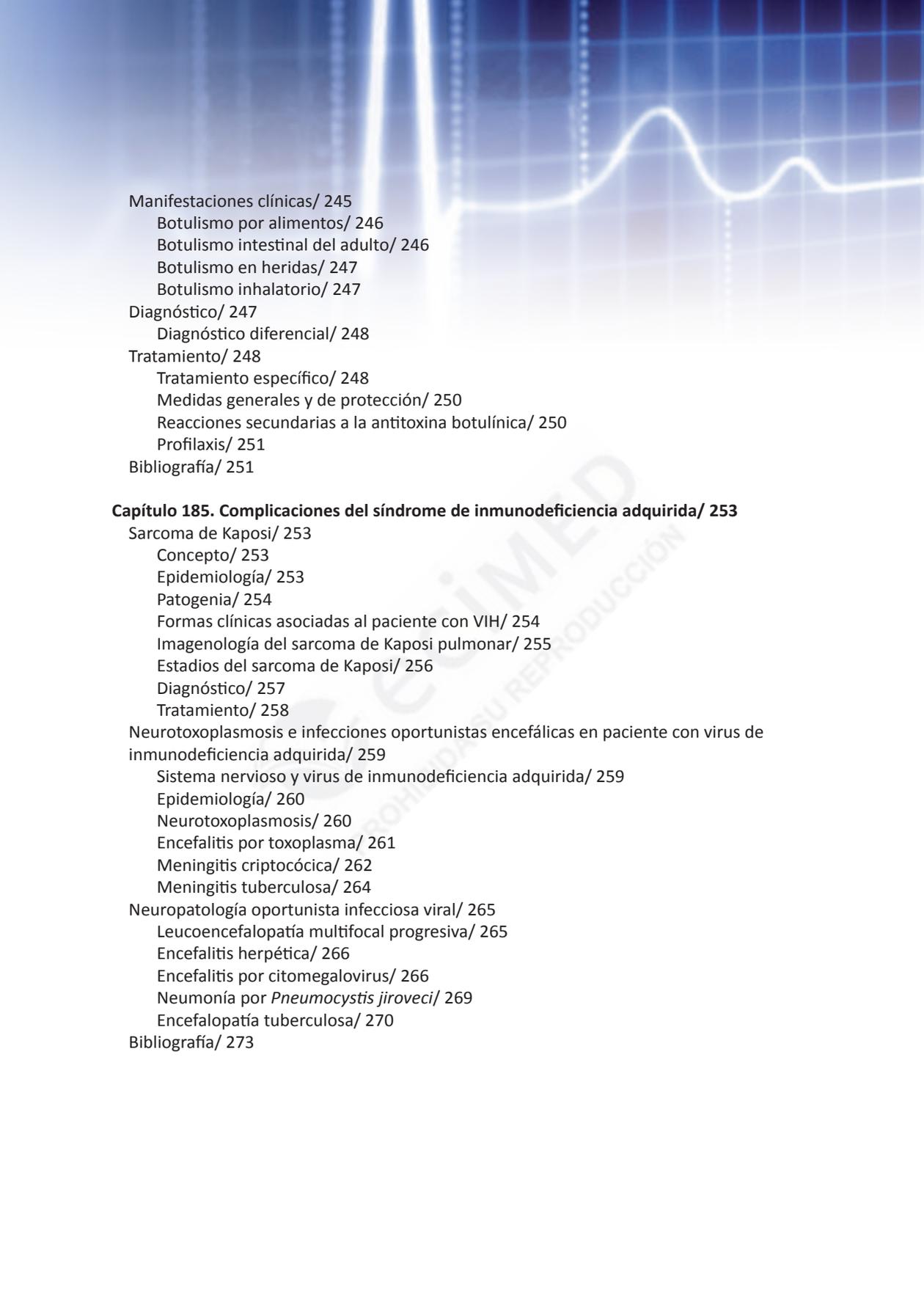
Concepto/ 235
Agente causal/ 235
Epidemiología/ 235
 Carbunco cutáneo/ 236
 Carbunco por inhalación/ 236
 Carbunco gastrointestinal/ 236
Histopatología/ 237
Diagnóstico/ 237
 Diagnóstico diferencial / 237
Conducta que se debe seguir/ 237
Tratamiento/ 237
Bibliografía/ 238

Capítulo 183. Viruela/ 239

Agente causal/ 239
Epidemiología/ 239
Fisiopatología/ 240
Manifestaciones clínicas/ 240
Diagnóstico/ 241
 Diagnóstico diferencial/ 241
Tratamiento/ 242
Bibliografía/ 242

Capítulo 184. Botulismo/ 243

Concepto/ 243
Agente causal/ 243
Epidemiología/ 244
Patogenia / 244
 Toxinas/ 244



Manifestaciones clínicas/ 245
Botulismo por alimentos/ 246
Botulismo intestinal del adulto/ 246
Botulismo en heridas/ 247
Botulismo inhalatorio/ 247
Diagnóstico/ 247
Diagnóstico diferencial/ 248
Tratamiento/ 248
Tratamiento específico/ 248
Medidas generales y de protección/ 250
Reacciones secundarias a la antitoxina botulínica/ 250
Profilaxis/ 251
Bibliografía/ 251

Capítulo 185. Complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida/ 253

Sarcoma de Kaposi/ 253
Concepto/ 253
Epidemiología/ 253
Patogenia/ 254
Formas clínicas asociadas al paciente con VIH/ 254
Imagenología del sarcoma de Kaposi pulmonar/ 255
Estadios del sarcoma de Kaposi/ 256
Diagnóstico/ 257
Tratamiento/ 258
Neurotoxoplasmosis e infecciones oportunistas encefálicas en paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida/ 259
Sistema nervioso y virus de inmunodeficiencia adquirida/ 259
Epidemiología/ 260
Neurotoxoplasmosis/ 260
Encefalitis por toxoplasma/ 261
Meningitis criptocócica/ 262
Meningitis tuberculosa/ 264
Neuropatología oportunista infecciosa viral/ 265
Leucoencefalopatía multifocal progresiva/ 265
Encefalitis herpética/ 266
Encefalitis por citomegalovirus/ 266
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> / 269
Encefalopatía tuberculosa/ 270
Bibliografía/ 273

SIGLAS Y ABREVIATURAS

A

AMPc	adenosín monofosfato cíclico
APRV	ventilación de liberación de presión de la vía aérea
AP-t	activador del plasminógeno de origen tisular
AT III	antitrombina III

B

BET	bifásica exponencial truncada
BiPAP	presión positiva binivel
BRL	bifásica rectilínea

C

CaO ₂	contenido de oxígeno arterial
CAP	catéter en la arteria pulmonar
CCE	índice de estrés cardíaco
CDC	Centro para el Control de las Enfermedades
CDE	<i>compliance</i> dinámica efectiva
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COHb	carboxihemoglobina
CPAP	presión continua en vías aéreas
CtCO ₂	concentración total de dióxido de carbono

D

DA-aO ₂	diferencia alveoloarterial de oxígeno
Da-vyO ₂	diferencia en la saturación arterio-venosa yugular de oxígeno
DBA	déficit de base actual
DLO ₂	difusión del pulmón para el oxígeno
DO ₂	disponibilidad de oxígeno

E

ECCO ₂ -R	eliminación extracorpórea de dióxido de carbono
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea
EDT	ecografía Doppler transesofágica
EELV	volumen de fin de espiración
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ETCO ₂	dióxido de carbono al final de la espiración
ET-CO ₂	dióxido de carbono al final de la inspiración
EVLW	medición del agua extravascular pulmonar

F

FEV ₁	volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FHbO ₂	fracción de oxyhemoglobina
FiO ₂	fracción inspiratoria de oxígeno
FmetHb	fracción de metahemoglobina
FSHb	fracción de sulfahemoglobina
FvW	factor von Willebrand

G

GAT	globulina antitrombocítica
GMPC	guanosín monofosfato cíclico

H

Hb S	hemoglobina S
Hb	hemoglobina
HbO ₂	hemoglobina ligada al oxígeno
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HbR	hemoglobina reducida
HH	humidificación activa

HHb	deoxyhemoglobina o hemoglobina reducida
HME	intercambiador de humedad y calor
HNF	heparina no fraccionada

I

IAP-1	inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
IL	interleucina
IMV	ventilación mandatoria intermitente
INR	razón normalizada internacional (<i>internacional normalized ratio</i> , por sus siglas en inglés)
ITBV	índice de volumen sanguíneo intratorácico

K

KAPM	kininógeno de alto peso molecular
------	-----------------------------------

M

MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1
MetHb	metahemoglobina
MHI	hiperinsuflación manual
MMV	ventilación mandatoria máxima
MTt	periodo medio de paso
MVO ₂	consumo de oxígeno miocárdico

N

NAV	neumonía asociada a la ventilación
NAVA	ventilación asistida ajustada neuronalmente
NEEP	presión espiratoria final negativa
NHSN	Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria de los Estados Unidos

O

OBP	ondas bifásicas pulsadas
-----	--------------------------

P

PACO ₂	presión alveolar de dióxido de carbono
PaCO ₂	presión arterial de dióxido de carbono
Pa-ETCO ₂	diferencia alveoloarterial normal de presión de dióxido de carbono
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAO ₂	presión alveolar oxígeno
PaO ₂	presión arterial de oxígeno
PAP	plasmina-α 2 antiplasmina
PbO ₂	presión cerebral de oxígeno
Pcap	presión capilar pulmonar
PCO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico
PCV	ventilación con control de presión
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PEEPI	presión positiva al final de la espiración intrínseca
PiO ₂	presión inspirada de oxígeno
PMR	potencial de membrana en reposo
PO ₂	presión parcial de oxígeno
PPI	presión positiva intermitente
PsICO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico sublingual
PSV	ventilación con presión de soporte
PTCO ₂	presión parcial de anhídrico carbónico gástrica
PvCO ₂	presión venosa de dióxido de carbono

PvO ₂	presión venosa de oxígeno
PVPI	índice de permeabilidad vascular pulmonar
Px	presión de extracción arterial de oxígeno

R

RCP-C	reanimación cardiopulmocerebral
ROP	índice de respiración superficial rápida de oclusión

S

SaO ₂	saturación arterial de oxígeno
ScO ₂	saturación cerebral de oxígeno
SHb	sulfahemoglobina
SIMV	ventilación mandatoria intermitente sincronizada
SpCO	saturación parcial de monóxido de carbono
SpO ₂	saturación parcial de oxígeno
SpO ₂	saturación pulsátil de oxígeno
SvcO ₂	saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada
SvjO ₂	saturación venosa yugular de oxígeno
SvO ₂	saturación venosa de oxígeno
SvyO ₂	saturación venosa yugular de oxígeno

T

TAFI	inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TCL	triglicéridos de cadena larga
TCM	triglicéridos de cadena media
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa

TO ₂	transporte de oxígeno
TPTa	tiempo de tromboplastina parcial activada

V

V/Q	ventilación/perfusión
VAM	ventilación artificial mecánica
VAPS	presión de soporte con volumen asegurado
VEF ₁	volumen espiratorio forzado en 1 s
VILI	ventilación inducida por lesión pulmonar o <i>Ventilation Induced Lung Injury</i>
VISA	vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> , por sus siglas en inglés
VMNI	ventilación mecánica no invasiva
VNI	ventilación no invasiva
VPIA	ventilación pulmonar independiente asincrónica
VPIs	ventilación pulmonar independiente sincronizada
VPPI	ventilación a presión positiva intermitente
VPS	presión de soporte variable
VSF	volumen sistólico final
Vt	volumen corriente
Vtesp	volumen corriente espirado
VVS	porcentaje de variación en el área

W

WSACS	Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal
-------	--



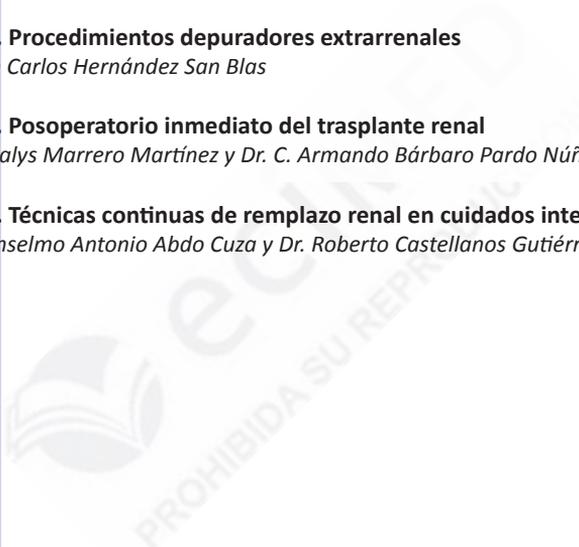
Urgencias nefrológicas

Dr. Eduardo Fernández Ruiz





Capítulo 165. Insuficiencia renal aguda <i>Dr. Rafael Enrique Cruz Abascal y Dr. Eduardo Gerardo Fernández Ruiz</i>	3
Capítulo 166. Síndrome hepatorenal <i>Dr. C. Armando Caballero López</i>	23
Capítulo 167. Complicaciones graves del tratamiento hemodialítico <i>Dr. Eduardo Fernández Ruíz</i>	37
Capítulo 168. Procedimientos depuradores extrarrenales <i>Dr. Juan Carlos Hernández San Blas</i>	52
Capítulo 169. Posoperatorio inmediato del trasplante renal <i>Dra. Odalys Marrero Martínez y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez</i>	74
Capítulo 170. Técnicas continuas de remplazo renal en cuidados intensivos <i>Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez</i>	86



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Dr. Rafael Enrique Cruz Abascal y Dr. Eduardo Gerardo Fernández Ruiz

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un problema muy común y grave en la medicina clínica. A pesar de los avances significativos logrados, gracias al estudio de los disturbios biológicos que ocurren durante este cuadro con el uso de modelos animales, las mejoras en la atención a humanos no han sido significativas. La insuficiencia renal aguda se encuentra en diferentes espacios y sus manifestaciones clínicas son amplias y variadas, desde una discreta elevación de la creatinina hasta la oliguria o la anuria. Las investigaciones realizadas han logrado identificar un cúmulo de factores, tanto de riesgo como causales.

Un incremento abrupto de la creatinina, $>0,5$ mg/dL ($44 \mu\text{mol/L}$), se ha tomado como criterio para diagnosticar una lesión renal aguda (LRA), que reemplaza al término insuficiencia renal aguda para definir al daño renal con variable descenso de la intensidad de filtración glomerular (IFG) —según la propuesta del grupo AKIN (Acute Kidney Injury Network) en una conferencia efectuada en Ámsterdam en el año 2005— al considerar que refleja todo el espectro de alteraciones que se suceden durante la insuficiencia renal aguda, y no simplemente a la pérdida de la capacidad del riñón para eliminar productos de desecho metabólico.

En la mayoría de las circunstancias, una disminución de la función renal es secundaria a una lesión que lleva a cambios estructurales o funcionales del riñón. Así, con los elementos antes citados, la denominación de insuficiencia renal aguda se utilizaría de forma restringida, solo para aquellos pacientes con injuria renal aguda tributarios de terapia sustitutiva renal (TSR).

En individuos con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) en estadios evolutivos del 1 al 4, la insuficiencia renal aguda se define como un incremento del 100 % sobre las cifras basales de creatinina sérica, si se considera el valor basal <4 mg/dL ($353,6 \mu\text{mol/L}$).

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) implica un deterioro brusco (horas) de la función renal, abarca el daño estructural y la pérdida de la función renal. Un número no despreciable de individuos con lesión renal aguda poseen una mezcla de etiologías donde coexisten sepsis, isquemia y nefrotoxicidad, lo que complica su reconocimiento y la modalidad terapéutica a elegir.

Es un síndrome que rara vez tiene un único y definido mecanismo patofisiológico y es bastante común entre pacientes sin enfermedad crítica; no requiere para su detección de profesionales especializados.

El acontecimiento fundamental que ocurre como consecuencia de la falla funcional del riñón es la súbita y severa declinación de la intensidad de filtración glomerular, cuya expresión humoral es un incremento de las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina y de un número significativo de otras sustancias tóxicas, retención de sodio y agua, así como el advenimiento de aci-

dosis e hipercaliemia. Todo confluye en el establecimiento de un síndrome multisistémico, que en dependencia de la intensidad y la persistencia del evento que lo origina, tendrá probabilidad de ser reversible o no.

Epidemiología y mortalidad

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado un importante incremento en la mortalidad asociada a la enfermedad renal crónica, especialmente cuando se requiere de terapia sustitutiva (hemodiálisis, terapias lentas continuas, diálisis peritoneal), además de la relación que existe entre la lesión renal aguda y la progresión hacia estadios avanzados de la enfermedad renal crónica con necesidad de terapia sustitutiva renal.

No hay un registro uniforme relacionado con la incidencia de lesión renal aguda en salas de atención a pacientes graves a nivel global, no obstante, las últimas revisiones de varios metaanálisis muestran que la incidencia sobrepasa el 50 % para el grado 1, mientras que para los grados 2 y 3 es considerablemente menor. Es del 10 % para aquellos que requieren de terapia sustitutiva renal, según lo concebido por el sistema de diagnóstico AKIN (por sus siglas en inglés RIFLE: clasificación de riesgo, lesión, fallo, pérdida, enfermedad renal terminal), con el auspicio de la Kidney Disease Improvement Global Outcomes (KDIGO), que ha demostrado ser un buen predictor del riesgo de mortalidad, en la medida que avanzan los estadios de lesión renal aguda como: tercera edad, presencia de insuficiencia cardíaca o hepática, enfermedad renal crónica con anemia, así como la exposición a agentes nefrotóxicos, antimicrobianos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y medios de contraste. La sepsis, el *shock*, la necesidad de ventilación mecánica y la cirugía son cuadros de alto riesgo, bien reconocidos. Dentro de los pacientes que llegan a las salas de cuidados intensivos con diagnóstico de lesión renal aguda se pueden distinguir aquellos que la adquirieron en la comunidad y los que la adquirieron en el medio hospitalario. La lesión renal aguda adquirida en el medio hospitalario tiene peor pronóstico y con frecuencia se debe a procedimientos iatrógenos.

Bouchard, Hoste y Cols sostienen que en los países en vías de desarrollo se diagnostica con mayor frecuencia, como causas de lesión renal aguda, las enfermedades glomerulares y la nefritis intersticial, mientras que en los países desarrollados se reporta la lesión renal aguda prerrenal, la sepsis y la necrosis tubular aguda (NTA); este último comportamiento es similar al de Cuba. En estos casos la mortalidad hospitalaria se duplica y la tasa de recuperación de los que sobreviven disminuye tres veces.

En los pacientes complicados, con síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), la mortalidad supera el 50 % y en los que precisan terapia sustitutiva renal alcanza el 80 % y más.

Previo al advenimiento de la terapéutica dialítica, las causas más comunes de muerte eran la uremia progresiva, la hiperpotasemia y las complicaciones de la hipervolemia. Posterior a la puesta en práctica y al empleo extensivo de los procedimientos dialíticos, los fallecimientos ocurren por sepsis, disfunción cardiovascular o respiratoria y por retiro de las medidas de soporte para la sobrevida.

Etiología y clasificación

Las causas de lesión renal aguda se han categorizado tradicionalmente y se ha establecido su clasificación en: prerrenales (pasajeras o transitorias), renales o intrínsecas y posrenales. Una vez descartadas las prerrenales y las posrenales, entre las renales se pueden citar: la necrosis tubular aguda (50 % isquémicas y 35 % tóxicas), las nefritis intersticiales (10 %) y la glomerulonefritis aguda (5 %), de acuerdo con lo publicado en extensas series de centros de alto nivel científico.

Las causas más frecuentes son:

- Prerenales:
 - Caída del gasto cardiaco.
 - Insuficiencia cardiaca.
 - Hipovolemia.
 - Fallo hepático.
 - Efecto tercer espacio intraabdominal.
 - Embolismo/disección vascular.
 - Antiinflamatorios no esteroideos.
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA II) / antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).
 - Anticalcineúricos.
- Renales o intrínsecas:
 - Glomérulo: glomerulonefritis primarias y secundarias, enfermedad inflamatoria sistémica (lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica), infecciones, glomerulopatías secundarias (hepatitis B o C y VIH).
 - Túbulo e intersticio: nefrotoxinas (contrastes, medicamentos, hemólisis, rabdomiólisis, mieloma). Reacción alérgica (antiinflamatorios no esteroideos, antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones, ácido 5 aminosalicílico). Síndrome de lisis tumoral (isquemia, sepsis, infección local). Vasos (eventos ateroembólicos, trombosis de vena renal, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípido).
- Posrenales u obstructivas
 - Obstrucción ureteral bilateral o de riñón único funcional.
 - Tumores del cuello vesical.
 - Fibrosis retroperitoneal.
 - Ligadura ureteral bilateral iatrógena.
 - Enfermedades prostáticas.

Relacionadas con la etiología y el mecanismo fisiopatológico hay algunos fármacos que pueden provocar lesión renal aguda con mayor frecuencia:

- Antiinflamatorios no esteroideos, IECA, anticalcineúricos, contrastes radiográficos, anfotericín B y la interleucina-2. Inducen una reducción de la perfusión renal al provocar alteraciones de la hemodinámica intraparenquimatosa.
- Aminoglucósidos, cisplatino, anticalcineúricos, anfotericín B, pentamidina, metotrexate, solventes orgánicos, tenofovir, globulinas IV y metales pesados. Pueden inducir toxicidad directa a nivel tubular.
- Cocaína, etanol, lovastatina, asociadas con anticalcineúricos. Conducen a toxicidad tubular por pigmentos hemáticos.
- Aciclovir, sulfamidas, etilenglicol, metotrexate. Pueden provocar obstrucción intratubular por precipitación.
- Penicilinas, ciclosporina A, sulfas, rifampicina, ciprofloxacina, tiazidas, furosemida, AINE, allopurinol y convulsín. Son capaces de generar nefritis intersticial inmunoalérgica.
- Mitramicina, cocaína, anticalcineúricos y estrógenos conjugados. Pueden provocar síndrome hemolítico urémico.

Además de esta clasificación clásica, universalmente aceptada y aplicada, un grupo de expertos auspiciados por la Acute Diálisis Quality Initiative (ADQI) propuso, en el 2004, la conocida actualmente como clasificación RIFLE. Tuvieron en cuenta las nuevas definiciones de lesión renal aguda e insuficiencia renal aguda (LRA-IRA), además de considerar a la prevención como la herramienta más poderosa.

Las definiciones propuestas tienen una alta sensibilidad, son multifacéticas y permiten detectar a los pacientes con riesgo de desarrollar injuria renal, así como a los que ya la tienen establecida. La distinción que hace esta clasificación, a través de diferentes estadios, provee una guía de valor para la elección y las recomendaciones terapéuticas pertinentes, además, permite hacer comparaciones razonables sobre la evolución de los enfermos.

El acrónimo RIFLE con el que se denomina a esta clasificación proviene del inglés, sus siglas significan: (R) *Risk*, riesgo. (I) *Injury*, daño. (F) *Failure*, fallo. (L) *Loss*, pérdida. (E) *End Stage Kidney Disease* (riñón terminal). Las letras R, I, F definen tres grados o clases de severidad y las letras L y E dos clases de resultados o evolución.

Los criterios para considerar a cada una de ellas son:

- Riesgo (R): incremento de la creatinina sérica $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ o incremento $\geq 1,5-1,9$ veces el valor de referencia. Diuresis: $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ por $> 6 \text{ h}$ consecutivas.
- Daño (I): incremento de la creatinina sérica $\geq 2-2,9$ veces el valor de referencia. Diuresis: $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ $> 12 \text{ h}$.
- Fallo (F): creatinina sérica ≥ 3 veces el valor de referencia o creatinina sérica $\geq 354 \mu\text{mol/L}$, o inicio de terapia sustitutiva renal, independientemente del estadio. Diuresis: $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ en 24 h o anuria $\geq 12 \text{ h}$.
- Pérdida (L): fallo renal agudo persistente equivalente a pérdida completa de la función renal por 4 sem.
- Riñón terminal (E): enfermedad renal terminal > 3 meses.

Esta propuesta posibilita clasificar al enfermo renal agudo de manera diferenciada según su estado. Los pacientes que se encuentran en clase R tienen alta probabilidad de evolucionar hacia las clases I o F. Estas a su vez, han mostrado incremento de la estadía hospitalaria, de la gravedad y de la mortalidad, en relación con la clase R.

Es importante considerar el valor del diagnóstico diferencial entre el estado prerrenal y la necrosis tubular aguda en la clase I, el que debe corresponderse con los parámetros ya establecidos desde hace años, ya que esta clasificación no provee de otras herramientas para hacerlo. Por otra parte, la clasificación RIFLE propone el comienzo de terapia sustitutiva renal en la clase F, lo que supone una indicación más precisa de diálisis, aun cuando no hay unanimidad de criterios para definir el momento exacto en que debe iniciarse.

Fisiopatología

La fisiopatología de la lesión renal aguda es compleja y no se conocen con exactitud todos los detalles. La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de lesión renal aguda y la variedad isquémica es la más común. La variedad tóxica comparte, en gran medida, los mecanismos fisiopatológicos de la isquémica, razón por la cual se explicarán los fenómenos que ocurren en la isquémica, tomándola como modelo. Se tendrán en cuenta las alteraciones que acontecen tanto a nivel celular como molecular. Para su comprensión hay que considerar que los trastornos que se operan en el nivel endotelial ocurren casi siempre de forma simultánea. En la necrosis tubular aguda isquémica, el desencadenante del daño renal ocurre como consecuencia de un fallo vascular con deterioro hemodinámico que involucra hasta la microcirculación y como resultado se produce la lesión del endotelio. En el sistema tubular el daño de su epitelio es el que altera el filtrado glomerular.

Cambios hemodinámicos en la necrosis tubular aguda. La isquemia provoca diversas reacciones hemodinámicas intrarrenales. La heterogeneidad del flujo de sangre ejerce connotadas influencias sobre diferentes estructuras intrarrenales, cuestión razonable si se tiene en cuenta que la corteza, en su parte externa, posee un intenso torrente sanguíneo que disminuye en su

porción yuxtamedular, precisamente donde se encuentran la mayoría de las nefronas que, con sus vasos, van a conformar la circulación medular, el flujo sanguíneo a este nivel representa el 10 % con respecto a la cortical externa (Fig. 165.1). A nivel cortical y en respuesta a la isquemia se presenta una vasoconstricción mantenida a consecuencia de la pérdida de la autorregulación vascular renal. Este fenómeno supone un menoscabo de la vasodilatación endotelio-dependiente debido a la caída de la producción de vasodilatadores locales (prostaglandinas y óxido nítrico) y de la respuesta por parte del endotelio isquémico.

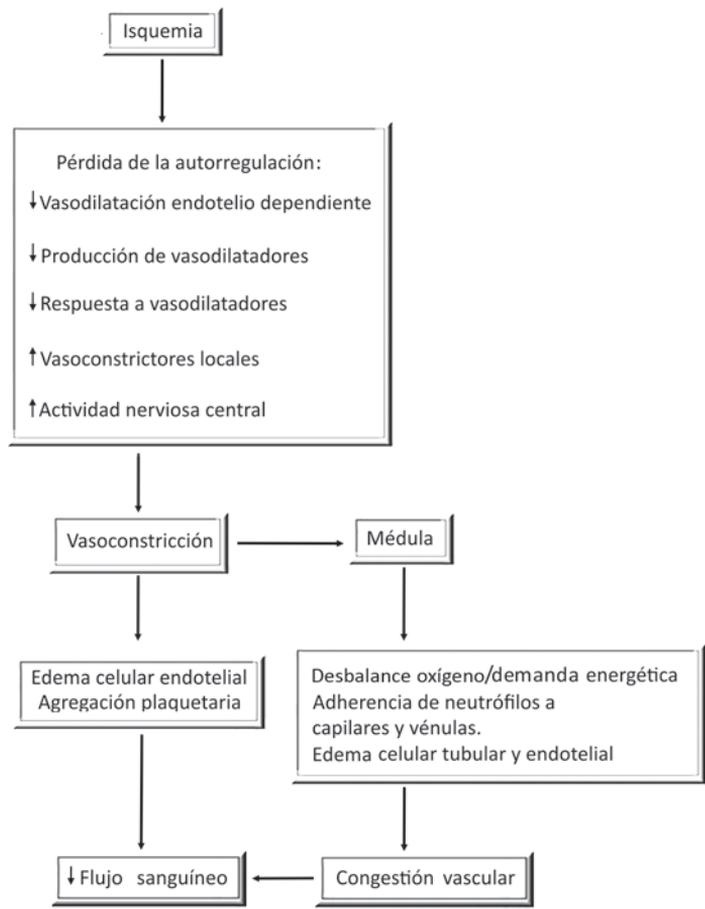


Fig. 165.1. Necrosis tubular aguda establecida. Cambios hemodinámicos.

De forma simultánea se eleva la producción de vasoconstrictores locales (endotelina, tromboxanos y leucotrienos) además de la formación de adenosina como respuesta a la isquemia. Se adiciona un incremento de la actividad nerviosa que acarrea una mayor vasoconstricción local que genera más isquemia, con el consecuente edema celular acompañado de la agregación plaquetaria al endotelio y la disminución del flujo de sangre al parénquima.

A nivel medular la noxa isquémica determina cambios significativos. El flujo sanguíneo es mucho menor al poseer en su circulación vasos sanguíneos muy finos que operan con concentraciones de oxígeno que limitan con la hipoxia y se genera un desbalance entre la endotelina y

el óxido nítrico (ON), con disminución de este último durante la isquemia, que aumenta su catabolismo y disminuye su producción ante la expresión de aniones superóxido. Este desequilibrio empeora la vasoconstricción y compromete el flujo medular, fundamentalmente en la médula externa, donde los túbulos tienen un mayor requerimiento de oxígeno, sobre todo en la rama ascendente del asa de Henle y en el segmento S₃ del túbulo proximal— que afecta el balance de sodio y condiciona el establecimiento de inflamación y edema de las células tubulares y endoteliales con adherencia de neutrófilos a capilares y vénulas. Esta condición empeora el flujo sanguíneo con incremento de la congestión vascular y hace que se quiebre el tenue balance entre oxigenación y demanda de energía, se propague el ambiente hipóxico, se entorpezca el aclaramiento de radicales tóxicos y se desencadene la cascada de eventos que conducen al daño endotelial.

Alteraciones bioquímicas. Como se describió antes, la isquemia provoca numerosas transformaciones a nivel celular y molecular que van a explicar las relaciones endotelio-vasculares y de la hemodinámica en la necrosis tubular aguda. Las alteraciones bioquímicas generan las alteraciones endoteliales y hemodinámicas. Las reacciones dentro del proceso patogénico bioquímico intrarrenal suceden de forma integral y concatenada, el ambiente hipóxico incrementa la transcripción de genes que se involucran en la angiogénesis, la eritropoyesis y en el metabolismo energético anaerobio. Desempeña un papel relevante el factor inductor de hipoxia, que a nivel endotelial produce el aumento en la producción de mediadores inflamatorios y vasoactivos (Fig. 165.2).

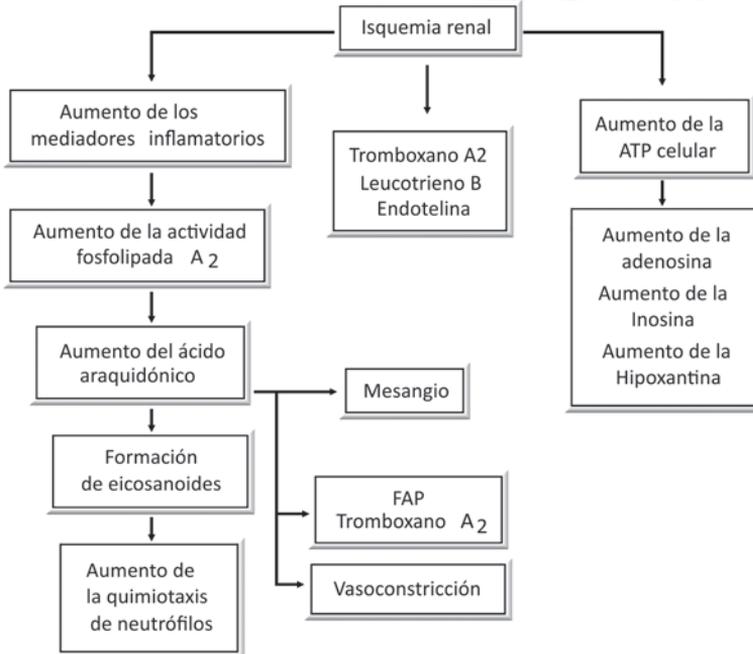


Fig. 165.2. Alteraciones endoteliales y cambios bioquímicos en la necrosis tubular aguda.

Se produce un incremento en la producción de tromboxano A₂, leucotrieno B y endotelina con aumento de la actividad de la fosfolipasa A₂, esta última, al metabolizarse, produce

ácido araquidónico que estimula la formación de eicosanoides y estos, la quimiotaxia de los neutrófilos para provocar obstrucción e inflamación intravascular, lo cual determina la vasoconstricción.

La endotelina activa la fosfolipasa A_2 y juntas actúan sobre el mesangio dando lugar a que se libere el factor activador de plaquetas (FAP) y se genere más tromboxano A_2 . Al mismo tiempo aumenta el calcio celular citosólico que induce la degeneración del ATP. La endotelina es capaz de actuar en la vasoconstricción por estas dos vías.

La isquemia en otra reacción produce degeneración del ATP celular y con ello estimula el incremento de calcio intracelular, que en el músculo liso vascular provoca la formación de aniones calcio-calmodulina, estos aniones activan la miosina y determinan vasoconstricción. A su vez, la deposición de purinas, fundamentalmente, la adenosina, se comporta como potente vasoconstrictor.

La actividad vasoconstrictora no puede ser contrarrestada por el óxido nítrico como factor relajante del endotelio, por cuanto la isquemia y la reperfusión, ambas relacionadas con la expresión de radicales superóxido, disminuyen sus niveles en el riñón, lo que conduce al establecimiento del edema endotelial y a la agregación plaquetaria que implica inflamación, congestión vascular y la hipoxia que conduce al daño celular renal.

Daño celular tubular. El resultado final en la necrosis tubular aguda, isquémica y tóxica, es el daño y la muerte de la célula tubular. Los eventos fisiopatológicos que la inician son complejos y no entendidos completamente. Se han descrito algunos hallazgos desde el punto de vista estructural y bioquímico, los mayores son los cambios estructurales tubulares y los cambios bioquímicos en el daño celular epitelial tubular.

Cambios estructurales tubulares. Los cambios morfológicos que más rápido se han observado en la necrosis tubular aguda a nivel tubular son el ampollamiento apical de las células del túbulo contorneado proximal (TCP), con pérdida del ribete “en cepillo” o microvellosidades (Fig.165.3).

Las células pierden su polaridad y se rompe la integridad de los cierres de unión entre ellas por las alteraciones de la Na/K-ATPasa desde la membrana basolateral a la apical, lo que provoca la disminución en el transporte de sodio, y las integrinas, que fijan las células a las paredes, se agrupan en la superficie apical de esta. Se pueden constatar, en ese escenario, células que ya han muerto y otras dañadas. Al perderse las integrinas fijadoras, esas células se desprenden o descaman, caen hacia la luz tubular y la acumulación de ese material ocasiona la obstrucción. Aparejada a la pérdida de la integridad del epitelio, la obstrucción promueve la rotura y establece una brecha en la barrera de la pared tubular que provoca la retrodifusión del filtrado que conduce a un decremento de la TFG.

Cambios bioquímicos en el daño celular epitelial tubular. Son múltiples las reacciones bioquímicas que intervienen en el daño celular tubular durante la NTA, muchas de esas reacciones son simultáneas y otras se producen como consecuencia del daño (Fig. 165.4).

El ion de calcio, en concentraciones intracelulares elevadas, puede ser nocivo para la célula, la cuantía exacta de la concentración letal no ha podido determinarse. Una de las vías o fuentes fundamentales del calcio intracelular depende del ATP. Se mantiene en niveles bajos debido al transporte activo dependiente de ATP, pero al agotarse, disminuye la energía y el catión bivalente entra con avidez a la célula, junto con el sodio, el cloro y el agua. Su regulación en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias origina en estas el agotamiento funcional. Las células del túbulo contorneado proximal poseen abundantes mitocondrias para ejercer sus funciones, las que disminuyen ante un aumento del ion calcio, el que es capaz de inducir la activación de proteasas y fosfolipasas que dañan por esta vía al esqueleto celular y a la célula.

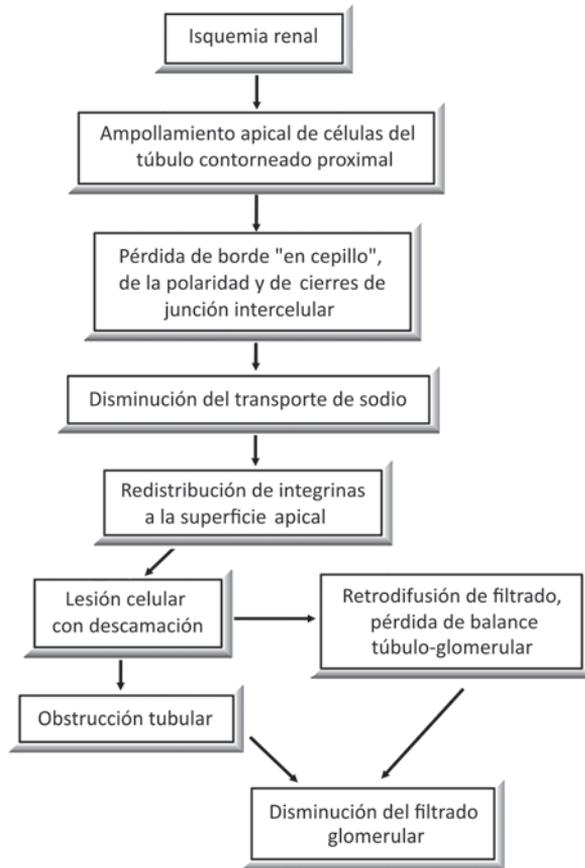


Fig. 165.3. NTA. Lesión estructural de células tubulares.

Al establecerse la isquemia ocurre una depleción de ATP celular que facilita el incremento de calcio en el interior de la célula; se produce el aumento en la producción de purinas con efecto vasoconstrictor que agrava la isquemia. Al mismo tiempo, las fosfolipasas (enzimas que hidrolizan los fosfolípidos en ácidos grasos libres y lisofosfolípidos) se activan y son capaces de aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial o celular al inducir disturbios en la capacidad bioenergética celular que las daña. Las fosfolipasas, en su metabolismo, también liberan ácido araquidónico, que por los mecanismos ya explicados aumentan la quimiotaxis de los neutrófilos y causan inflamación. Esta quimiotaxis y la adhesión de neutrófilos se exacerba aún más con la reperfusión y estimula la generación de especies de oxígeno reactivo, con incremento de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), lo que facilita y permite un aumento de la permeabilidad en los vasos y la invasión de neutrófilos al intersticio con la consecuente inflamación.

Hay agentes oxidantes que pueden provocar la lesión de los tejidos como la ciclooxigenasa, la xantinaoxidasa y las oxididasas del retículo endoplásmico.

La apoptosis celular también desempeña una función en la necrosis tubular aguda. Se han identificado células que desde el punto de vista histológico se corresponden con muerte celular programada, no obstante, aún faltan muchos elementos para confirmar hasta dónde la apoptosis se involucra en su patogénesis.

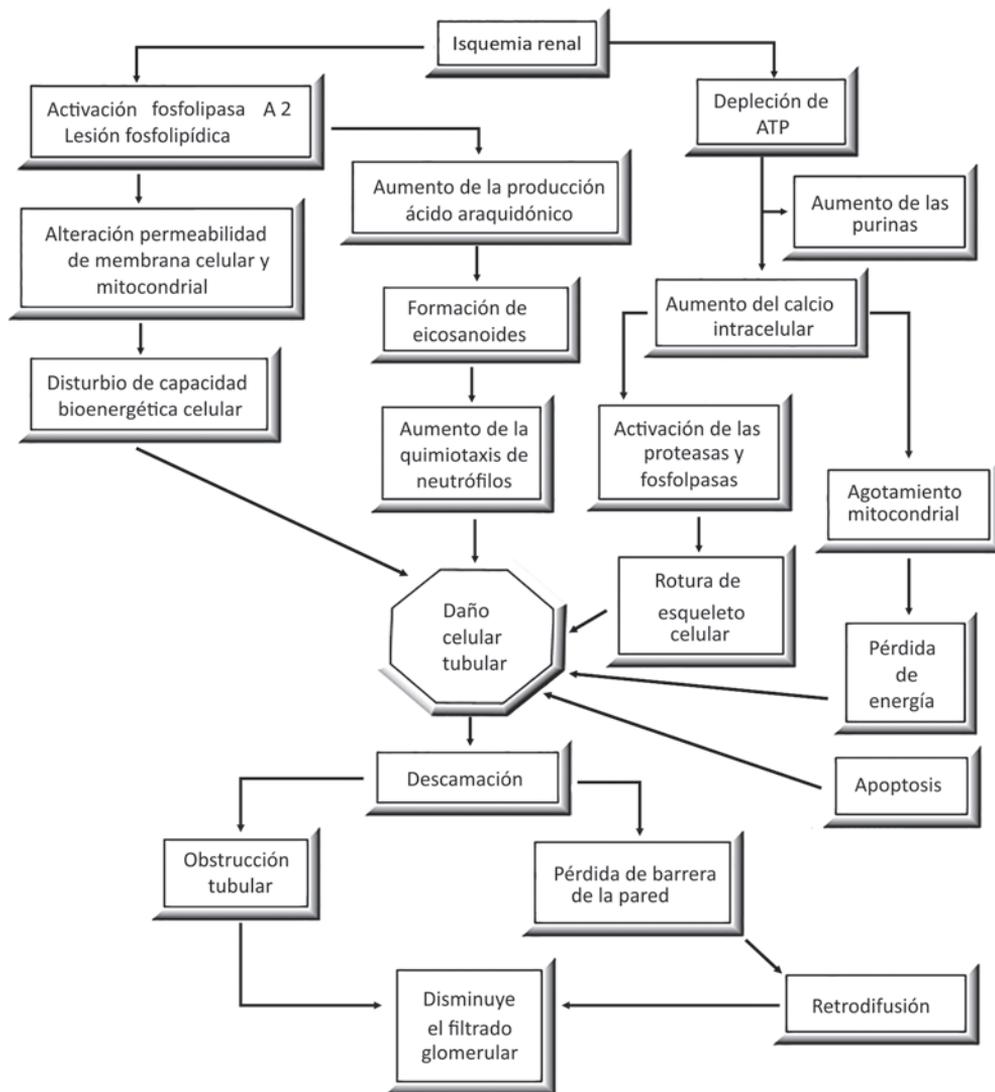


Fig. 165.4. NTA. Mecanismo del daño tubular.

Una vez que los sistemas enzimáticos de la fosfolipasa A_2 , la depleción de ATP con aumento del calcio intracelular, la liberación de purinas vasoconstrictoras y la apoptosis interactúan, se produce el daño celular y las células mueren, unas por lesión, otras al parecer, por apoptosis y las aún vivas se descaman, caen hacia la luz tubular y rompen la barrera celular, con lo que generan el descenso de la intensidad de filtración glomerular y la necrosis tubular aguda.

Diagnóstico y clínica

Para el diagnóstico de la lesión renal aguda se debe establecer con seguridad la presencia de un daño renal, auxiliarse de una adecuada historia clínica con la bioquímica plasmática y el

análisis de orina; descartar los estados posrenales y sobre todo los prerrenales, ya que según su identificación se establecen las estrategias a seguir para resolver el problema.

Por esa razón, el diagnóstico se debe abordar desde cuatro puntos de vista (sindrómico, funcional, fisiopatológico, etiológico) (Tabla 165.1). En la tabla 165.2 se señalan los principales índices urinarios y plasmáticos que deben utilizarse para el diagnóstico de la lesión renal aguda. Uno de los índices más sensibles y valiosos es la excreción fraccional de sodio (FENa), otro índice útil es el de fallo renal, que proporciona una información similar.

Tabla 165.1. Enfoque para el diagnóstico de la lesión renal aguda

Diagnóstico	Objetivo	Pregunta	Focos de interés
Sindrómico	Confirmar el origen agudo del deterioro funcional	¿Deterioro agudo o crónico?	Confirmar el carácter agudo. Descartar ERC. Puede haber IRA sobre ERC
Funcional	Determinar el grado de deterioro funcional	¿Cuánto se ha deteriorado la función renal?	Graduar el descenso funcional renal utilizando la clasificación RIFLE, AKIN o CK
Fisiopatológico	Establecer el mecanismo principal de la LRA	¿El deterioro funcional es prerrenal, parenquimatoso u obstructivo?	Facilita el enfoque terapéutico
Etiológico	Identificar la causa	¿Qué lo ha producido?	Ayuda a determinar el tipo de LRA

Ejemplos:
 IRA, grado F, secundario a necrosis tubular aguda de origen hemodinámico
 IRA sobre ERC estadio 3, clase 3 de AKIN, de causa obstructiva por hiperplasia benigna de próstata

La FENa traduce la relación que se establece entre la reabsorción de sodio, desde el filtrado glomerular, en pacientes con azoemia prerrenal, como consecuencia de la supresión de la secreción del péptido atrial natriurético, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y los cambios hemodinámicos peritubulares. En contraste, la reabsorción de sodio se inhibe en la necrosis tubular aguda debido al daño sufrido por la célula tubular. Es distintivo que los pacientes con azoemia prerrenal tienen una FENa <1 % (con frecuencia <0,01 %), en la NTA, la FENa es >1 %.

Tabla 165.2. Índices urinarios utilizados en el diagnóstico diferencial entre la azoemia prerrenal y la necrosis tubular aguda

Parámetro	Prerrenal	NTA
Fracción excretora de sodio (FE _{Na}) (%)	<1	>1
Índice de fallo renal (IFR)	<1	>1
Concentración urinaria de sodio	<10 (mEq/L)	>20 (mEq/L)
Creatinina orina / Creatinina plasma	>40	<20
Urea orina / Urea plasma	>8	<3
Densidad urinaria	>1020	<1010
Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg)	>400	<350

Tabla 165.2. Continuación

Parámetro	Prerrenal	NTA
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos, pigmentados y de células epiteliales
$FE_{Na} = \frac{NauxCrp}{NapxCru} \times 100$	Nau: sodio urinario. Crp: creatinina plasmática. Nap: sodio plasmático. Cru: creatinina urinaria.	

Cuando existe nefritis intersticial aguda, en el sedimento urinario puede apreciarse una proteinuria moderada, leucocitos y hemoglobina, así como eosinófilos y cilindros eosinofílicos.

En la glomerulonefritis aguda se detecta una proteinuria de moderada a severa, hematuria con hematíes dismórficos, y la densidad urinaria y la FENa se comportan de forma similar a un estado prerrenal.

La lesión renal aguda obstructiva puede presentar proteinuria o no, existe la posibilidad de que haya hematíes, leucocitos y cristales, el resto de los índices son similares a los de la necrosis tubular aguda.

Los exámenes de sangre para el diagnóstico positivo consisten, fundamentalmente, en la medición de los niveles de creatinina y de nitrógeno ureico. La elevación por encima de 26 $\mu\text{mol/L}$ de la creatinina sérica durante 6 h consecutivas plantea la lesión renal aguda.

En los últimos años se han logrado identificar algunas sustancias consideradas como biomarcadores de la presencia de lesión renal aguda, tanto en sangre como en orina, que ayudan en el diagnóstico diferencial, a la detección precoz e incluso a conocer su pronóstico. El empleo de biomarcadores no es de uso generalizado por lo complejo y costoso que resulta, en ocasiones, lograr su determinación.

En sangre, para el diagnóstico diferencial, está la hemoglobina carbamilada (Carb HB), la cistatina C y la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Para su detección precoz se usan las dos últimas, junto a la neutrófilo-CD11b y la pro ANP; y para el pronóstico la cistatina C junto a las interleucinas (IL) 6, 8 y 10 y la NGAL.

En la orina la alfa-1-microglobulina se señala como útil en el diagnóstico diferencial y también se han utilizado la GST, IL-18, KIM-1, MMP-9, NAG, NGAL y NHE-3. Para el diagnóstico precoz se ha usado la determinación en orina de alfa-GST, AP, ganma-GT, GST, IL-18, KIM-1, LDH, L-FABP, MMP-9, NAG, NGAL y PI-GST, y en el pronóstico se han usado muchas de las anteriormente señaladas.

Muchas otras sustancias están siendo investigadas, lo que revolucionaría el tratamiento integral del daño renal. La asignatura del perfeccionamiento de los biomarcadores, para el diagnóstico diferencial y precoz y para el pronóstico de la lesión renal aguda, permanece como pendiente en la práctica médica actual y la del futuro inmediato, aunque es seguro que su desarrollo y el uso práctico serán los responsables de los avances y de mejorar el conocimiento necesario de la lesión renal aguda.

Cinética de la creatinina

Recientemente se ha cuestionado el empleo de cambios porcentuales de la creatinina en el diagnóstico de lesión renal aguda. Es conocida la relación inversa entre el filtrado glomerular y la creatinina, se puede estimar la elevación de la segunda en función del descenso de la primera, independientemente de la función renal basal de la que se parta. Waikar y Bonventre, utilizando un modelo matemático de cinética de la creatinina, demuestran que los cambios absolutos de la creatinina son capaces de detectar cualquier descenso de la intensidad de filtración glomerular, antes que los cambios porcentuales, sobre todo en pacientes con enfermedad renal

crónica previa. Waikar y Bonventre proponen una clasificación que contempla tres estadios basados en cambios absolutos, fácilmente recordables (de 0,3 a 0,5; de 0,5 a 1 y de 1 a 1,5 mg/dL), en dos intervalos de tiempo definidos (24-48 h). Cada estadio se corresponde con un descenso aproximado del aclaramiento de creatinina. Estadio 1 (19-39 %), estadio 2 (30-57 %), estadio 3 (49-68 %) (Tabla 165.3).

Tabla 165.3. Clasificación cinética de la creatinina según Waikar y Bonventre

Estadio/Criterio	Creatinina en 24 h	Creatinina en 48 h
1	0,3 mg/dL	0,5 mg/dL
2	0,5 mg/dL	1 mg/dL
3	1 mg/dL	1,5 mg/dl

El patrón de acidosis metabólica en la gasometría es una constante.

Para el diagnóstico diferencial y causal son útiles algunos elementos como la hipercalcemia y la hiperuricemia, las que hacen sospechar la causa maligna del daño renal. La elevación de la creatinquinasa, de rhabdomiólisis, la electroforesis de proteínas con pico monoclonal, el mieloma múltiple y la presencia de eosinofilia plantean la posible nefritis intersticial aguda inmunoalérgica. Si existe el hallazgo de una brecha osmolar esta puede orientar hacia la intoxicación por metanol, etilenglicol y otros. Los disturbios en las inmunoglobulinas y en otros exámenes serológicos orientan hacia la presencia de glomerulonefritis.

Para arribar al diagnóstico positivo de necrosis tubular aguda se descarta la obstrucción como causa de la oliguria desde un inicio, fundamentalmente cuando la oliguria es severa (anuria) y de rápida instauración. La cateterización vesical es imprescindible en estos estados y la sonografía renal es de mucha utilidad, con una sensibilidad de hasta el 85 %, ya que la ausencia de dilatación de las vías excretoras no excluye la obstrucción, si hay fibrosis retroperitoneal o hipovolemia importante. Además, la sonografía permite detectar existencia de litiasis y conocer la medida de los riñones, así como su relación corteza/médula, con lo cual es posible el diagnóstico diferencial entre lesión renal aguda e enfermedad renal crónica. La pérdida de la relación es un hallazgo que orienta hacia el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Cuando no se puede excluir la sospecha de obstrucción hay que acudir a exámenes radiográficos contrastados anterógrados o retrógrados para descartarla.

La biopsia renal, en general, no se impone ante la lesión renal aguda para su evolución y tratamiento, no obstante, si se tienen en cuenta los antecedentes de la enfermedad, y los hallazgos sanguíneos y del sedimento urinario sugieren enfermedad renal primaria, vasculitis o nefritis intersticial, se puede indicar una biopsia. La lesión renal aguda sin recuperación a las 4 sem y sin causa precisa, también puede ser indicación de biopsia.

La evolución clínica de la necrosis tubular aguda puede dividirse en 3 fases: iniciación, mantenimiento y recuperación. La fase de iniciación es el periodo en el que el paciente está expuesto al insulto tóxico o isquémico y el parénquima renal es agredido sin llegar a establecerse el daño estructural. En esta fase la NTA es potencialmente prevenible si se elimina la injuria a que está sometido el riñón, su tiempo de duración puede ser variable, desde algunas horas hasta pocos días.

La fase de mantenimiento sigue a la de iniciación, durante ella ocurre el establecimiento del daño parenquimatoso renal y el filtrado glomerular desciende a valores que pueden ser de 10-5 mL/min, solo con disminución de la diuresis. Sin embargo, la oliguria puede no estar presente y de ahí que se reconozcan dos tipos de lesión renal aguda de acuerdo al gasto urinario, la oligúrica (LRAO), cuando la diuresis es <400 mL/24 h y la no oligúrica o atenuada (LRANO),

cuando la eliminación de orina es >400 mL/24 h e incluso la diuresis puede mantenerse dentro de sus valores normales.

La LRANO es la variante clínica que se caracteriza por evolucionar con diuresis mantenida, aunque se presenten las mismas alteraciones estructurales que en la variante oligúrica, representa alrededor del 25-35 % de la lesión renal aguda. En estos casos, aunque no se reduce el volumen urinario, la capacidad para elaborar una orina concentrada está deteriorada en grado intenso y también disminuye la excreción de solutos.

Datos experimentales recientes indican que se mantiene la diuresis cuando un porcentaje reducido de nefronas continúa formando el filtrado, gran parte del cual se escapa a la reabsorción debido a lesiones de la célula epitelial tubular. Muchos autores plantean que esta variante es menos grave que la oligúrica y tiene un pronóstico más favorable, sin embargo, esto no está exactamente comprobado. Al menos sí está claro, que el hecho de mantener un volumen urinario elevado suele aminorar los requerimientos de diálisis y favorecer la nutrición al permitir un mayor aporte de fluidos.

La fase de mantenimiento típica suele extenderse 1-2 sem, pero también prolongarse hasta 11 meses, antes de que se recupere la función renal de forma completa. El hecho de que después de 4-6 sem la función renal no manifieste tendencia a recuperarse, obliga a reevaluar la sospecha causal de la lesión renal aguda.

En general, la oliguria severa y la extensión de la fase de mantenimiento están asociadas con una lenta recuperación, e incluso indica una mayor probabilidad de daño renal irreversible. Es en esta fase donde los elementos clínicos se observan con variable intensidad.

La clínica de la lesión renal aguda no puede aislarse, se debe concebir dentro del cuadro clínico causal, pero una vez que se establece, su sintomatología surge como consecuencia de la discapacidad del riñón para la regulación del agua, el sodio, el potasio y otros electrólitos, así como de los trastornos del equilibrio ácido-básico.

Como resultado, la lesión renal aguda se manifiesta por sobrecarga de volumen, la que genera insuficiencia cardíaca y edema pulmonar, hiperpotasemia, hiponatremia, hiperfosfate-mia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica. Se añaden la retención de productos nitrogenados y otros productos de desecho que van a dar lugar al síndrome urémico con manifestaciones clínicas multisistémicas. Varía la intensidad de acuerdo con la gravedad y el tiempo de evolución. Existen también factores de riesgo basales y condiciones clínicas agudas asociadas con la aparición de la lesión renal aguda que se deben tener en cuenta al enfrentarla.

Factores de riesgo basales:

- Edad avanzada.
- Diabetes mellitus
- Enfermedad renal crónica subyacente.
- Insuficiencia cardíaca.

Condiciones clínicas agudas asociadas:

- Sepsis.
- Hipovolemia.
- Hipotensión arterial.
- *Shock*.
- Fallo hepático.
- Mieloma múltiple.
- Ventilación Mecánica.
- Cirugía cardíaca.
- Trasplante de órgano sólido no renal.
- Nefrotóxicos.

Prevención de la lesión renal aguda

En la práctica médica deben tenerse siempre presente algunas medidas que ayudarán a prevenir la lesión renal aguda parenquimatosa. La optimización de la función cardiovascular y del volumen intravascular es la más importante maniobra ante un enfermo que puede desarrollar una lesión renal aguda. Una oportuna y eficaz restauración de volumen puede reducir de forma significativa la incidencia de necrosis tubular aguda. Es necesario una adecuada volemia cuando se utilicen nefrotóxicos de cualquier tipo (véase etiología).

El uso de diuréticos, IECA y otros vasodilatadores debe ser cauteloso en aquellos pacientes en los que se sospeche hipovolemia o enfermedad renovascular, pues pueden transformar azoemias prerrenales en necrosis tubular aguda isquémicas, o sensibilizar estos fármacos a toxinas y por esa vía inducir la necrosis tubular aguda tóxica.

El monitoreo de niveles séricos de aminoglucósidos o anticalcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus[®]) puede reducir también la incidencia de daño renal. La dosis de estos fármacos debe ser controlada cuidadosamente, sobre todo en pacientes con riesgo.

Muchos otros agentes se utilizan comúnmente para prevenir la lesión renal aguda. El alopurinol puede ser útil para la prevención de la nefropatía aguda por uratos; la diuresis forzada y la alcalinización de la orina puede atenuar el daño renal por ácido úrico y por metrotexate y cuando se utiliza después de la rabdomiólisis, así como se describe también su papel antioxidante.

La N-acetilcisteína puede limitar el daño renal inducido por el acetaminofén si se utiliza antes de las 24 h, el etanol inhibe el metabolismo del etilenglicol a ácido oxálico y puede entonces ser un tratamiento adjunto a la hemodiálisis en estas intoxicaciones.

La medición de la presión “en cuña” de la arteria pulmonar en pacientes críticos puede detectar hipovolemia, mucho antes de que sea demostrable desde el punto de vista clínico, y prevenir así la necrosis tubular aguda.

En la prevención de la lesión renal aguda es elemental la sospecha del médico de un posible daño renal subyacente en el enfermo.

Tratamiento de la lesión renal aguda establecida

El paciente con lesión renal aguda acude al médico en una situación clínica compleja y casi siempre se muestra extremadamente enfermo. Al ser valorado se pueden identificar elementos iatrógenos, por lo que el diagnóstico diferencial es difícil y el tiempo apremia.

Previo a la introducción del riñón artificial en la práctica clínica, la mortalidad era de casi el 100 %, la terapia dialítica la redujo al 50 %; a pesar de ello no ha habido descenso significativo en la mortalidad, sino más bien una tendencia al incremento en los últimos años, lo que obliga a contar con un método lógico y juicioso en la evaluación clínica y la terapéutica de estos enfermos.

En general, el tratamiento consiste en cuidados de sostén hasta que el riñón se recupere de la lesión, si no se presentan estados que pongan en peligro la vida del enfermo. Las dos causas de muerte más comunes en los primeros estadios de la lesión renal aguda son la sobrehidratación con edema pulmonar y la hiperpotasemia grave, en estos casos se requiere de una intervención inmediata. Puede ser que el estado del paciente permita intentar la corrección con furosemida, oxígeno e incluso con morfina en el caso del edema pulmonar, además de la utilización de calcio por vía endovenosa, insulina-glucosa-bicarbonato, albuterol o resinas de intercambio catiónico en la hiperpotasemia. No obstante, si peligra la vida del enfermo, se impone la diálisis de urgencia con ultrafiltración. Esta conducta es la que algunos autores denominan resucitación del paciente renal agudo y la exponen como primera medida terapéutica lógica. Una vez el enfermo resucitado, debe entonces continuarse el tratamiento causal de la lesión renal aguda y tratar de revertir la causa fundamental.

Es preciso entonces repasar las medicaciones, eliminando o ajustando los nefrotóxicos, y tratar a la vez, de restaurar el flujo sanguíneo renal mejorando la función cardíaca y el restablecimiento de la volemia. Luego hay que establecer la segunda línea de defensa para detener todo el proceso patogénico que pueda crear un círculo vicioso y perpetúe y agrave la insuficiencia renal aguda.

Restauración del flujo sanguíneo renal. En la restauración del flujo sanguíneo renal funcionan diferentes agentes vasoactivos. La dopamina en dosis de 0,2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ activa receptores dopaminérgicos que inducen el aumento de la vasodilatación renal y del flujo sanguíneo del órgano, además, actúa sobre las células epiteliales tubulares por inhibición de la Na/K/ATPasa y aumenta así la excreción de sodio. Tiene la ventaja teórica de disminuir la demanda renal de oxígeno a través de la inhibición de la reabsorción tubular de sodio. Aunque los beneficios reportados son controvertidos, por lo menos se logra que aumente el volumen urinario, sobre todo si se asocia con la furosemida. Esta terapéutica reporta ser más útil cuando se aplica dentro de las primeras 24-48 h de establecidos los síntomas.

El péptido atrial natriurético (anaritide) es otro agente vasoactivo del que pudiera atenuar la evolución de la necrosis tubular aguda. Esta sustancia, aislada en los años 80 y compuesta por 150 aminoácidos, se libera en la aurícula derecha, en la que han sido identificados un conjunto de gránulos. Sus principales efectos sobre los riñones son que inhibe la reabsorción de agua y sodio en el túbulo colector, vasodilata la arteriola aferente y vasocontrae la eferente, con lo que incrementa la intensidad de filtración glomerular sin afectar el flujo sanguíneo. Estudios recientes, aún no concluyentes, mostraron un incremento evidente del aclaramiento de creatinina, menos necesidad de acudir a la diálisis y menor mortalidad. Al alcanzarse la restauración del flujo sanguíneo renal puede entonces incrementarse el flujo de orina tubular.

Los diuréticos de asa y el manitol son los más atractivos para aumentar la diuresis, ambos aumentan los flujos sanguíneo-renal y tubular, por lo que pueden inhibir los circuitos de retroalimentación *feedback* a través de los cambios en la carga de sodio de la mácula densa y promover la permeabilidad tubular debida a la obstrucción por *destritus* celulares. Los diuréticos de asa pueden también disminuir la demanda tubular de O_2 mediante la inhibición del transporte tubular. También pueden aumentar la diuresis convirtiendo la IRAO en IRANO, pero no hay evidencia de que aumenten la supervivencia. Después de 48 h de iniciados los síntomas y con creatinemia superior a 5 mg porcentuales su efecto es pobre.

Una pauta terapéutica puede ser:

- Dopamina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- Furosemida 100-200 EV en bolo o 10-40 mg/h en infusión. Si aumenta la diuresis en 2 h puede duplicarse la dosis.
- Si aparece diuresis, 500 mL de manitol al 20 % con la dosis de furosemida en la que apareció la diuresis. No extenderlo más de 24 h.
- Si se utiliza el manitol hay que comprobar con frecuencia la osmolalidad plasmática, con determinaciones de la osmolalidad actual y de la calculada, para evitar intoxicación por manitol.
- Mientras el riñón sea incapaz de mantener la homeostasis del organismo, el tratamiento se basará en dos aspectos fundamentales, la nutrición y el sostén dialítico.
- Dependiendo del estado del enfermo, que este tolere la vía oral y no existan complicaciones gastrointestinales, la nutrición deberá ser la vía aplicada. Si hay intolerancia a la alimentación, presencia de otras complicaciones o estado hipercatabólico queda la alternativa de la nutrición parenteral. El tratamiento nutricional se puede repasar en el capítulo de nutrición de esta obra.

Terapia sustitutiva renal. Tratamiento dialítico

La terapia depuradora constituye uno de los pilares en el sostén del enfermo renal agudo, mientras no se recupere la función renal. Estadísticas recientes, en el mundo desarrollado, muestran que alrededor del 85 % de las IRAO y del 30 % de las IRANO precisan de terapia sustitutiva renal como consecuencia de los trastornos hidroelectrolíticos, ácido-básicos y manifestaciones urémicas.

El momento de comenzar la terapéutica dialítica, tanto de la peritoneal como de la hemodiálisis, sigue aún sin establecerse de una manera uniforme. Sin existir una norma precisa para los diferentes centros, todos coinciden en iniciar la terapéutica dialítica de forma precoz.

Por lo general, debe comenzarse la diálisis ante los siguientes estados:

- Presencia de un aumento de volumen intravascular que cause insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar o hipertensión rebelde.
- Acidosis metabólica persistente.
- Uremia con letargia, cambios neurológicos o convulsiones.
- Enfermo con estado catabólico.

Bellomo y Ronco, en 1998, expusieron criterios para iniciar la diálisis en pacientes agudos gravemente enfermos con:

- Oliguria <200 mL/12 h.
- Anuria o extrema oliguria (<50 mL/12 h).
- Hiperpotasemia >6,5 mEq/L.
- Severa acidemia (pH<7,1).
- Azoemia (urea) >30 mmol/L
- Edema pulmonar clínicamente evidente.
- Encefalopatía urémica.
- Pericarditis urémica.
- Neuropatía y miopatía urémica.
- Disnatremia severa (>160 o <115 mol/L).
- Hipertermia.
- Sobredosis de drogas con toxinas dializables.

Ambos autores recomiendan iniciar la diálisis ante la presencia de uno de estos factores y realizarla de urgencia si hay dos o más de ellos. Como método puede aplicarse la hemodiálisis, ya sea convencional o continua, o la diálisis peritoneal en sus variantes intermitente o continua.

Diálisis peritoneal y hemodiálisis. La diálisis peritoneal es una alternativa tan útil como la hemodiálisis, aunque esta última es la técnica más generalizada en la actualidad.

La diálisis peritoneal se utiliza con preferencia cuando hay:

- Enfermos hemodinámicamente inestables o hipotensos.
- Pacientes no catabólicos.
- Previsión de diálisis de corta duración.
- Ausencia de sustento mecánico (riñones artificiales) o técnico para la hemodiálisis.
- Contraindicación absoluta para la heparina.

La hemodiálisis se prefiere cuando hay:

- Paciente muy catabólico
- Paciente hemodinámicamente estable no hipotenso.
- Enfermedad intraabdominal no diagnosticada.
- Herida quirúrgica abdominal abierta o peritonitis fecal.
- Fracaso previo de la diálisis peritoneal.
- Disponibilidad de tecnología para la hemodiálisis.

La hemodiálisis, como ya se dijo, es la técnica más generalizada como método depurador en la lesión renal aguda, puede utilizarse en sus variantes convencionales o en sus variantes continuas, suele agregarse la hemofiltración como otra alternativa depuradora, también de forma continua o intermitente (véase métodos depuradores).

Existen algunos aspectos que, recientemente se han señalado como elementos negativos de la hemodiálisis como técnica de sostén en la lesión renal aguda, y que con su uso pueden afectar la recuperación de la función renal:

- Disminución de la diuresis. Esta se relaciona con la remoción de fluidos y de urea que provoca el aumento de la reabsorción fraccional en las nefronas remanentes, con disminución subsecuente del flujo tubular que puede empeorar la obstrucción de los túbulos.
- Episodios de hipotensión. Ocurren con frecuencia durante la hemodiálisis, bajo condiciones normales. La resistencia vascular renal disminuye como respuesta al descenso de la presión arterial media y este ajuste vascular mantiene relativamente normal el flujo de sangre renal, a pesar de la disminución de la tensión arterial sistémica. En la necrosis tubular aguda estos ajustes vasculares están dañados y el descenso de la tensión arterial sistémica se presenta como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal, lo cual empeora los cambios isquémicos en el riñón. La pérdida de la autorregulación responde a la lesión del endotelio vascular y del músculo liso, e implica un incremento de la sensibilidad a los vasoconstrictores y una disminución de la liberación de los vasodilatadores con disminución de la sensibilidad.
- Activación del complemento sérico. La interacción sangre-membrana con algún grado de bioincompatibilidad (de las membranas) activa el complemento sérico que provoca el secuestro e infiltración de los neutrófilos en diferentes órganos, el riñón entre ellos, se produce la inflamación de los tejidos que conduce a una prolongación de la necrosis tubular aguda. Por esta razón, en los últimos años, la propuesta es que las membranas sintéticas de poliacrilonitrilo (PAN) y polimetil metacrilato (PMM) se utilicen con preferencia a las de celulosa.

Métodos continuos y métodos intermitentes. Los argumentos expuestos suponen un daño renal sobreañadido para los enfermos con necrosis tubular aguda, mucho más en los pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico (ejemplo: pacientes sépticos con síndrome de disfunción de órganos múltiples). Los nefrólogos tienden a no considerar a estos pacientes buenos candidatos para la hemodiálisis convencional. A partir de los años 80 comienzan a aplicarse métodos continuos en la terapéutica hemodialítica, la que es ya muy popular en la actualidad.

Los métodos continuos tienen la característica de que emplean membranas altamente permeables a los fluidos y las sustancias de bajo peso molecular, pues los aditamentos que emplean tienen baja resistencia al flujo de sangre. Quien controla la ultrafiltración es la presión arterial media del paciente, a la que solo se opondría la presión oncótica del plasma, por lo que la ultrafiltración neta sería independiente (véase métodos depuradores continuos).

La aplicación de los métodos continuos depende del estado clínico del paciente, la experiencia práctica del personal y la avidez por una rápida y mantenida corrección de los fluidos y los electrolitos con mínima repercusión hemodinámica. Tienden a utilizarse en aquellos pacientes que, con falla renal aguda, están más graves, con sepsis, síndrome de disfunción múltiple de órganos, quemaduras extensas, *shock* cardiogénico, etc.

Los métodos continuos más utilizados son:

- Hemodiálisis continua arteriovenosa y venovenosa.
- Hemofiltración continua arteriovenosa y venovenosa.
- Ultrafiltración continua arteriovenosa y venovenosa.

La eficacia de los métodos continuos y las ventajas sobre los métodos intermitentes son:

- Permiten un mejor mantenimiento del volumen y de la composición de los fluidos corporales.
- Puede controlarse adecuadamente el balance hidroelectrolítico y el ácido base.
- Permite la nutrición parenteral ilimitada.
- Los pacientes presentan un comportamiento hemodinámico adecuado a pesar del compromiso del sistema y toleran bien el procedimiento.
- Es la opción de primera línea en el paciente grave.
- Es capaz de lograr remoción de los factores mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6 que predominan en las sepsis, cuando se utilizan membranas sintéticas de PAN. Como estos factores influyen negativamente sobre la circulación, su hemodinamia mejorará.

Sin embargo, tienen inconvenientes como:

- Por lo general aclaran pocos solutos si no se utilizan hemofiltros.
- Son más costosos.
- Impiden la movilización del enfermo.
- La sangre es expuesta un mayor tiempo en las membranas, por lo que se hace necesario utilizar las más biocompatibles. Al respecto se señala que las membranas que menos activen al complemento sérico son las de polisulfona y las de PAN, pero en esto desempeña un papel importante la anticoagulación. En el uso de citrato se ha encontrado que, por quelación del calcio, es capaz de disminuir las reacciones inmunes, aún con las membranas de cuprofan.

Muchos estudios señalan que con los métodos continuos se obtienen los mejores resultados en la recuperación de la necrosis tubular aguda, pero otros encuentran resultados similares con los intermitentes. Faltan elementos concretos para hacer uniforme esta opinión.

Reparación del daño renal por factores de crecimiento

La regeneración renal comienza inmediatamente después de ocurrir el daño renal agudo, varios factores de crecimiento han sido señalados como importantes en esta reparación. Los factores son liberados desde las células intersticiales renales, incluyendo a los macrófagos, y desde las células endoteliales. Los receptores para estos factores han sido encontrados en las células epiteliales renales, células intersticiales medulares y en los glomérulos, su efecto reparador en la necrosis tubular aguda se debe a que promueven la proliferación de las células tubulares renales.

Desde finales de los 80 ya se hablaba del beneficio de estas sustancias, pero no hay estudios clínicos que lo demuestren e incluso muchos de ellos aún están en fase de experimentación; no obstante, se deben mencionar por los prometedores resultados que al parecer tienen.

- Factor de crecimiento epidérmico (EFG). Es liberado desde los macrófagos y se conoce que activan las células a través de los receptores para el EFG, además son potentes mitógenos para las células epiteliales del TCP. Los principales sitios de producción son el túbulo distal y el segmento delgado del asa de Henle.
- Factor de crecimiento similar a la insulina. Es un polipéptido similar a la insulina que promueve la proliferación y la diferenciación de las células mesodérmicas, tiene un efecto similar al de la hormona sobre el metabolismo de la glucosa. Aunque existen receptores para este factor en todas las regiones del riñón, se ubican principalmente al nivel del TCP y son más abundantes en los primeros dos días siguientes a la isquemia renal en las ratas. Su administración, en estudios animales, mostró una recuperación más rápida de la función renal y menor pérdida de peso que en el grupo central.

- Factor de crecimiento de hepatocito. Aislado por primera vez en ratas, parcialmente hepatectomizadas, se comprobó que tiene elevado poder mitógeno sobre las células del hígado y que estimula la síntesis de DNA en otras células, incluyendo las células tubulares renales.

Se ha encontrado marcado incremento de la actividad de este factor y de su RNAm durante las primeras horas de una necrosis tubular aguda. Sin embargo, tanto el factor como su RNAm han sido identificados en las células endoteliales, intersticiales y macrófagos del riñón, no así en las células epiteliales tubulares, por lo que su proliferación, mediada por dicho factor, parece relacionarse con un mecanismo paracrino.

Bibliografía

- Abe, M., Okada, K., Suzuki, M., Nagura, C., Ishihara, Y., Fujii, Y., *et al.* (2010). Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Artificial Organs*, 34, 331-8.
- Bagshaw, S. M., Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., *et al.* (2009). Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney Injury: Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of Critical Care*, 24, 129-40.
- Bellomo, R., Ronco, C., Methta, R. L., Asfar, P., Boisramé-Helms, J., Darmon, M., *et al.* (2017). Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Peris International Conference. *Ann Intensive Care*, 7(49): 1-40.
- Bochi, G. V., Stein, C. S., De Carvalho, J. A. M., Cembranel, B. M., Bollick, Y. S. (2018). Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta*, 487:15-21.
- Bouchard, J., Acharya, A., Cerda, J., Maccariello, E. R., Madarasu, R. C., Tolwani, A. J., *et al.* (2015). A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10: 1324-31.
- Cahn, A., Melzer-Cohen, C., Pollack, R., Chodick, G., Shalev, V. (2019). Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes Obes Metab*, 21(2):340-8.
- Claure, R. (2008). Lesión renal aguda; ya no más insuficiencia renal aguda. *El Residente*, 3(3), 79-85.
- Charlton, J. R., Portilla, D., Okusa, M. D. (2014). A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*, 29(7):1301-11.
- Farooq, U., Tober, A., Chinchilli, V., Reeves, W.B., Ghahramani, N. (2017). Definition, management, and outcomes of acute kidney injury: An International Survey of Nephrologists. *Kidney Dis (Basel)*, 3(3):120-6.
- Gaião, S. M., Gomes, A. A., Paiva, J. A. (2016). Prognostic factors for mortality and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*, 28(1): 70-7.
- Hertzberg, D., Raydén, L., Pickering, J. W., Sartipy, U., Holzmann, M. J. (2017). Acute kidney injury-an overview of diagnostic methods and clinical management. *Clinical Kidney Journal*, 10(3): 323-31.
- Hoste, E. A., Schurgers, M. (2008). Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*, 36(4 supl.), S146-S151.
- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., *et al.* (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 41:1411-23.
- Huang, S. T., Ke, T. Y., Chuang, Y. W., Lin, C. L., Kao, C. H. (2018). Renal complications and subsequent mortality in acute critically ill patients without pre-existing renal disease. *CMAJ*, 190(36):E1070-E80.
- Hussein, H. K., Lewington, A. J. P., Kanagasundaram, N. S. (2009). General management of acute kidney injury. *British Journal of Hospital Medicine*, 70, 104-7.
- Joannidis, M., Druml, W., Forni, L. G., Groeneveld, A. B. J., Honore, P. M., Hoste, E., *et al.* (2017). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. *Intensive Care Med*, 43:730-49.
- Kanagasundaram, N. S. (2007). Renal replacement therapy in acute kidney injury: An overview. *British Journal of Hospital Medicine*, 68, 292-7.
- Kanagasundaram, N. S., Jones, K. E. (2008). Transfer of patients with acute kidney injury to specialist renal services -physiological early-warning systems, applied prior to transfer from outside hospitals, can identify those at risk of deterioration. *QJM*, 101, 249-50.
- Kinsey, G. R., Huang, L., Vergis, A. L., Li, L., Okusa, M. D. (2010). Regulatory T cells contribute to the protective effect of ischemic preconditioning in the Kidney. *Kidney Int*, 77, 771-80.

- Koeze, J., Keus, F., Dieperink, W., Van der Horst, I. C., Zijlstra, J. G., Van Meurs, M. (2017). Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*, 18(1): 70.
- Liaño, F., Tenorio, M. T., Rodríguez, N. (2009). Clasificación, epidemiología y diagnóstico de la insuficiencia renal aguda. En: Roglan, A., Net Castel, A. (eds.). *Disfunción renal aguda en el paciente crítico*. Barcelona: *Ars Médica*, 1-14.
- Lins, R. L., Elseviers, M. M., Vander Niepen, P., Hoste, E., Malbrain, M. L., Damas, P., *et al.* (2009). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: Results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 512-8.
- Makris, K., Spanou, L. (2016). Acute kidney injury; Definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev*, 37(2): 85-98.
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Levin, A. (2007). From acute renal failure to acute kidney injury: What's changed? *Neph SAP*, 6: 281-5.
- Moore, P. K., Hsu, R. K., Liu, K. D. (2018). Management of acute kidney injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*, 20(20): 1-13.
- Moresco, R. N., Tanaka, T., Nangaku, M. (2010). The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19: 43-50.
- Muroya, Y., He, X., Fan, L., Wang, S., Xu, R., Fan, F., Roman, R. J. (2018). Enhanced renal ischemia-reperfusion injury in aging and diabetes. *Am J Physiol. Renal Physiol*, 315(6):F1843-F54.
- Palevsky, P. M. (2018). Endpoints for clinical trials of acute kidney injury. *Nephron*, 140(2):111-5.
- Pérez, J. R., Bes-Rastrollo, M., Monedero, P., De Irala, J., Lavilla, F. J. (2008). Evaluation of the prognostic value of the risk, injury, failure, loss and and-stage renal failure (RIFLE) criteria for acute kidney injury. *Nephrology*, 13, 361-6.
- Ricci, Z., Cruz, D., Ronco, C. (2008). The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*, 73, 538-46.
- Schiffli, H., Fischer, R. (2008). Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 2235-41.
- Schiffli, H., Fischer, R. (2008). Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 2235-41.
- Seabra, V. F., Balk, E. M., Liangos, O., Sosa, M. A., Cendoroglo, M., Jaber, B. L. (2008). Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 52, 272-84.
- Tenorio, M. T., Galeano, C., Rodríguez, N., Liaño, F. (2010). Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefro Plus*, 3(2), 16-32.
- Waikar, S. S., Bonventre, J. V. (2009). Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 20, 672-9.
- Wierstra, B. T., Kadri, S., Alomar, S., Burbano, X., Barrisford, G. W., Kao, R. L. (2016). The impact of "early" versus "late" initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis. *Crit Care*, 20(1): 122.
- Zarbock, A., Kellum, J. A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Pavenstädt, H., *et al.* (2016). Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*, 315(20): 2190-9.
- Zhang, L., Yang, J., Eastwood, G. M., Zhu, G., Tanaka, A., Bellomo, R. (2015). Extended Daily Dialysis versus continuous Renal Replacement Therapy for acute kidney injury: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 66(2):322-30.

SÍNDROME HEPATORRENAL

Dr. C. Armando Caballero López

La asociación entre enfermedad hepática avanzada, ascitis, e insuficiencia renal fue descrita hace más de 150 años, el patólogo alemán Frerichs publicó en 1877 el fenómeno clínico de oliguria, ascitis y riñón con histología normal, pero no fue hasta 1932 que Helvig y Schutz la nominaron como síndrome hepatorenal (SHR), posteriormente se definió que era una forma funcional de insuficiencia renal potencialmente reversible sin cambios histológicos renales. Más tarde, en 1994, el Club Internacional de la Ascitis definió diversos criterios diagnósticos y clasifica al síndrome hepatorenal en dos tipos según su evolución y pronóstico. Estos criterios fueron modificados en 2007 por el mismo club y se incluyó en la definición a aquellos episodios de insuficiencia renal que aparecen en el contexto de las infecciones y que reportan una incidencia entre el 8 y 40 % entre los pacientes cirróticos, y una vez diagnosticado el síndrome hepatorenal tipo I, su mortalidad es aproximadamente del 50 % a las 2 sem del diagnóstico.

El síndrome hepatorenal es un motivo de ingreso poco frecuente y muy peligroso en las unidades de atención al grave, es una de las múltiples causas potenciales de lesión renal aguda en pacientes afectados con enfermedades hepáticas crónicas, los cuales con frecuencia presentan hipertensión portal, hepatitis alcohólica severa, con menos frecuencia tumores metastásicos, pero también puede aparecer en el curso de una insuficiencia hepática aguda fulminante de cualquier causa. El diagnóstico se hace por exclusión, para muchos constituye el estadio final de una secuencia de reducciones en la perfusión renal, inducida por una lesión hepática severa en progreso y asociada a un mal pronóstico, de manera que su conocimiento es muy importante para prevenir su ocurrencia en el curso de afecciones hepáticas graves y que el intensivista pueda resolver el problema una vez que se ha instaurado en toda su magnitud; sin embargo, a pesar de su alta mortalidad es reconocido que la afectación renal funcional puede ser reversible siempre y cuando se logren resolver los problemas de la vasoconstricción renal y la vasodilatación esplácnica, la hipertensión portal y la disfunción hepática, así como el control del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS).

Patogénesis

La enfermedad hepática se va agravando y como consecuencia se produce una progresiva elevación del gasto cardiaco y una caída en la resistencia vascular sistémica, esta última ocurre a pesar del aumento local en la resistencia vascular renal y femoral, inducida en parte por la hipotensión y la activación del sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. La reducción global de la resistencia vascular provoca una vasodilatación arterial en la circulación esplácnica desencadenada por la hipertensión portal y constituye un factor fundamental en la declinación de la función renal en los cirróticos. El mecanismo principal que se ha invocado para explicar estos cambios es el aumento en la producción o actividad de los vasodilatadores en la

circulación esplácnica, principalmente del óxido nítrico derivado del endotelio, aunque también se ha considerado que la translocación bacteriana desde el intestino hacia los nódulos linfáticos mesentéricos puede desempeñar un importante papel en este proceso.

Todo lo anterior causa una declinación de la perfusión renal con una reducción de la velocidad de filtración glomerular (Glomerular Filtration Rate GFR) y de la excreción renal de Na (<10 mmol/día), con caída de la tensión arterial media (PAM) en la cirrosis avanzada. El aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores implica la disminución de la perfusión renal y la filtración glomerular, aunque la función tubular está preservada, por lo menos en los estadios iniciales. La vasoconstricción renal es potenciada por la disminución de los vasodilatores locales, como lo evidencian los bajos niveles urinarios de prostaglandinas E₂ y calcitreínas, así como el aumento de los vasoconstrictores locales (leucotrienos e isoprostanos). La vasoconstricción severa no solo afecta la circulación renal sino también a la circulación cerebral, intestinal y de las extremidades. En las fases tardías se estimula el sistema arginina-vasopresina, lo que provoca retención del agua y por tanto una hiponatremia dilucional.

La función cardiovascular se encuentra afectada de forma severa debido a que la resistencia vascular sistémica se encuentra disminuida a pesar de la activación de sistemas vasoconstrictores. El gasto cardiaco puede estar aumentado, normal o reducido, según el estadio de la enfermedad. Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 presentarán sobre todo un gasto cardiaco disminuido, probablemente por la miocardiopatía asociada a la cirrosis hepática.

A pesar de la intensa vasoconstricción renal, como método para probar la existencia de vasodilatación esplácnica se ha evaluado la respuesta a la ornipresina, un análogo de la hormona antidiurética (HAD) que es el vasoconstrictor esplácnico por excelencia. Ante estas situaciones, la administración de ornipresina u otros análogos de la vasopresina corrigen, al menos parcialmente, muchas de las anormalidades de la hemodinamia renal, como la elevación de la tensión arterial media, la reducción de la concentración plasmática de renina y norepinefrina, el aumento de la filtración glomerular y de la excreción renal de Na (Fig. 166.1).

Adicionalmente se ha demostrado que la administración intravenosa del agente simpaticolítico clonidina disminuye el tono simpático y la resistencia vascular renal en los estadios iniciales del síndrome hepatorenal y produce la elevación del filtrado glomerular, pero estos efectos no han sido duraderos ni muy efectivos con la administración oral prolongada del medicamento.

Los tratamientos quirúrgicos para mejorar la hipertensión portal se han venido haciendo desde años para evitar el síndrome hepatorenal, pero las complicaciones quirúrgicas a las que hay que someter a un paciente con anormalidades en su función hepática y con mal estado general y el no obtenerse resultados en la sobrevivencia con esta técnica, han hecho que actualmente se realice muy poco, a pesar de haberse demostrado que reduce la incidencia del síndrome hepatorenal en pacientes cirróticos con hipertensión portal.

Factores precipitantes

El comienzo de la insuficiencia renal en el síndrome hepatorenal, a pesar de insidioso, puede ser precipitado o desencadenado por algunas agresiones agudas como infecciones bacterianas, sangramientos gastrointestinales, peritonitis bacterianas espontáneas, o puede aparecer en pacientes con una enfermedad renal crónica y cierto grado de insuficiencia renal. En situaciones donde las infecciones bacterianas se han considerado el factor precipitante de la insuficiencia renal, el uso de antibióticos no garantiza la recuperación de la función renal afectada y se necesitan otras terapias para intentar evitar que avance más el fallo renal o incluso tratar de recuperarlo.

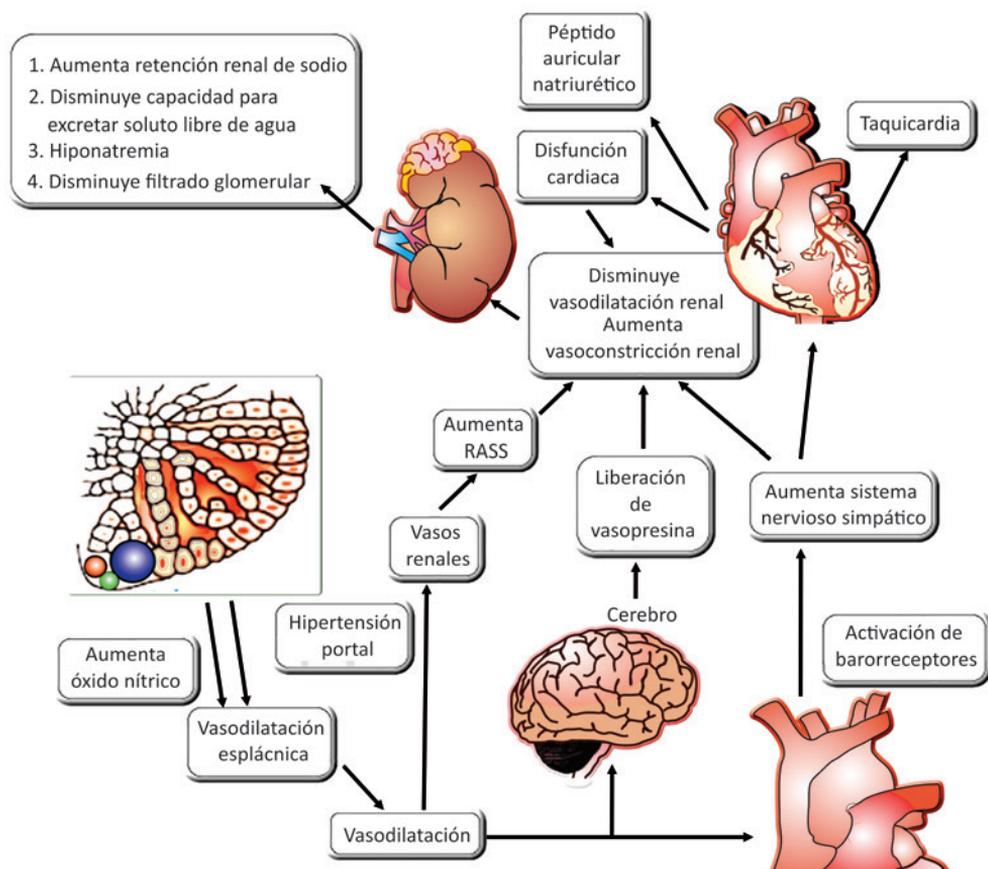


Fig. 166.1. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome hepatorenal.

Una diuresis abundante, provocada por diuréticos, no se considera hoy en día como un factor precipitante del síndrome hepatorenal, aunque puede causar un incremento de los azoados cuando la diuresis es abundante en ausencia de edemas. Sí se ha definido que la diuresis abundante inducida por diuréticos empeora el síndrome ya establecido, aun cuando se han suspendido los diuréticos.

La disfunción renal del síndrome hepatorenal es más importante que lo que pueden sugerir las cifras habitualmente medidas de creatinina y urea debido a la enfermedad hepática del paciente, la disminución de su masa muscular y de sus proteínas plasmáticas, así como del aporte disminuido de nutrientes proteicos; esta situación puede evidenciar la existencia de cifras normales de creatinina con índices de filtrado glomerular bajos o normales, en dependencia de la masa muscular del paciente.

Otro factor precipitante de gran importancia es la paracentesis evacuadora cuando se extraen grandes volúmenes (>5 L) sin expansión de plasma con albúmina. El síndrome hepatorenal se ha descrito hasta en el 15 % de los pacientes que se han realizado paracentesis evacuadoras sin reposición de albúmina. La hiponatremia y la significativa retención renal de sodio también son factores de riesgo. El daño hepático agudo sobreañadido a una cirrosis también puede conducir a una falla hepática y un síndrome hepatorenal.

El desarrollo del fallo renal que se presenta en los pacientes cirróticos durante una hemorragia digestiva está dado por la presencia de un factor prerrenal o de la necrosis tubular aguda.

La identificación precoz de los factores precipitantes es importante porque estos pueden ser prevenibles o tratables con terapias específicas.

Cuadro clínico

Ante un paciente del que se conoce que padece una afección hepática crónica, la que se ha estado agravando progresivamente, o una enfermedad hepática aguda grave de cualquier etiología, deben buscarse los elementos que posibiliten confirmar la sospecha de que este desarrollando un síndrome hepatorenal.

Criterios de sospecha clínica:

- Progresiva elevación de la creatinina sérica.
- Sedimento urinario frecuentemente anormal.
- Proteinuria <500 mg/día.
- Baja excreción de Na urinario (<10 meq/L).
- Oliguria.

Síndrome hepatorenal tipo I. Es un fallo rápidamente progresivo de la función renal, casi siempre ocurre tras la existencia previa de un factor predisponente. Es el más grave y se define como el incremento al doble de la creatinina sérica del paciente, con una disminución del clearance de creatinina de más del 50 % sobre los valores normales o previos, el nivel de creatinina sérica se mantiene durante al menos 2 sem en cifras estables por encima de 2,5 mg/% o 221 μ mol/L. Al momento de su diagnóstico la diuresis de 24 h puede estar en cifras de hasta 400-500 mL, pero también pueden tener diuresis normal o cercana a la normal.

Sin un tratamiento adecuado, la sobrevida de los pacientes que desarrollan este síndrome tipo 1 es de 2 sem.

Síndrome hepatorenal tipo II. Se presenta como un deterioro moderado, pero estable en el tiempo, de la función renal, con valores de creatinina <2,5 mg/dL, junto con una retención de sodio muy intensa que aparece en los pacientes con ascitis refractaria. Los pacientes con SHR tipo II pueden desarrollar el tipo I tras un evento que provoque una infección o de manera espontánea. Las alteraciones renales son menos severas que las descritas en el tipo I y se caracterizan por tener una ascitis resistente a los diuréticos.

El fallo renal se desarrolla sin un factor precipitante y los pacientes tienen mayor sobrevida, pero están predispuestos a desarrollar un síndrome hepatorenal tipo I, si se presentan factores precipitantes o si empeora la falla hepática.

Además de los síndromes hepatorenales clásicos tipo I y II, algunos autores han definido otros dos tipos. El tipo III se refiere a pacientes que presentan una enfermedad renal coexistente, por lo que no cumplen los criterios clásicos del síndrome. El tipo IV ocurre en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los episodios de insuficiencia renal en pacientes con enfermedad hepática crónica no están relacionados con el síndrome hepatorenal, o sea, estos pacientes pueden tener las mismas causas de enfermedad renal crónica que la población hepatópata.

El diagnóstico de este síndrome se efectúa mediante clínica y con la exclusión de otras causas de insuficiencia renal aguda, ya que no existen biomarcadores seguros que permitan su identificación con un alto grado de especificidad y sensibilidad; no obstante, se utiliza un nuevo marcador renal, la gelatinasa de neutrófilos asociada a la lipocalina (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* NGAL), la cual tiende a ser más baja en la insuficiencia renal prerrenal y en el SHR, comparada con la necrosis tubular aguda.

Los criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal propuestos por el Club Internacional de Ascitis y modificados en el 2007 se clasifican en mayores y menores.

Criterios mayores:

- Enfermedad hepática aguda o crónica con hipertensión portal.
- Disminución del filtrado glomerular con creatinina mayor de 1,5 mg/dL (133 μ mol/L) o clearance de creatinina <40 mL/min, que progresa en días o semanas.
- Ausencia de *shock*, infecciones bacterianas o tratamiento reciente con drogas nefrotóxicas.
- No existe mejoría de la función renal (creatinina <1,5 mg/dL) tras la retirada de los diuréticos y la expansión de volumen con albúmina en dosis de 1 g/kg/día (máximo 100 g) a las 48 h.
- Ausencia de enfermedad renal orgánica definida como una proteinuria (>500 mg/día), una microhematuria (<50 glóbulos rojos por campo) o daño renal observado en la ecografía.

Criterios menores:

- Volumen urinario <500 mL/24 h.
- Sodio urinario <10 mEq/L.
- Osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática.
- Hematíes en orina <50 por campo.
- Sodio plasmático <130 mEq/L.

Todos los criterios mayores deben estar presentes para el diagnóstico. Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico, pero suelen estar presentes en la mayoría de los casos.

Criterios usados para el diagnóstico del síndrome hepatorenal:

- Existencia de enfermedad hepática crónica con insuficiencia hepática progresiva e hipertensión portal.
- Aumento de la creatinina sérica >0,3 mg/% en 48 h o >50 % del valor basal a la sem.
- Ausencia de cualquier otra causa aparente de insuficiencia renal crónica (excepto peritonitis bacteriana espontánea)
- En la citología urinaria <50 hematíes por campo y <0,5 g de proteínas de 24 h.
- Ausencia de mejoría de la función renal con la expansión de volumen o con el retiro de los diuréticos.

Existen múltiples afecciones clínicas que pueden evolucionar con insuficiencia hepática y renal, pero no cumplen los requisitos del diagnóstico de síndrome hepatorenal, de manera que son consideradas como síndrome pseudohepatorenal.

Causas del síndrome pseudohepatorenal:

- Infecciosas: leptospirosis, tuberculosis, virus de Epstein-Barr, hepatitis A, B y C, absceso hepático, brucelosis.
- Medicamentosas: antibióticos (tetraciclina, rifampicina, sulfas), fenitoína, alopurinol, metotrexate, acetaminofén.
- *Shock* hipovolémico o cardiogénico.
- Enfermedades malignas, fundamentalmente leucemias y linfomas.
- Enfermedades del colágeno como síndrome Sjögren y el lupus eritematoso sistémico.
- Tóxicas: cloroformo, fósforo, arsénico, cobre, cromo, bario, etc.
- Otras: sarcoidosis, crioglobulinemia, amiloidosis, hígado graso durante el embarazo, síndrome de Reyé, etc.

Diagnóstico diferencial

Como ya se ha explicado el diagnóstico del síndrome hepatorenal es por exclusión, razón por la cual es imprescindible descartar todas las causas potenciales de lesión renal aguda o insuficiencia renal aguda. Ante todos los pacientes con padecimientos hepáticos crónicos o agudizados, que comiencen a desarrollar una insuficiencia renal aguda, deben hacerse diagnósticos diferenciales atendiendo a las causas.

- Glomerulonefritis.
- Vasculitis.
- Nefropatía diabética.
- Pielonefritis aguda.
- Infecciones bacterianas.
- *Shock séptico*.
- Insuficiencia renal aguda prerrenal.
- Insuficiencia renal aguda posrenal.
- Necrosis tubular aguda.
- Nefrotoxicidad.
- Otras causas.

El síndrome hepatorenal es la complicación fatal más importante en los pacientes cirróticos, su pronóstico es malo a pesar de todos los tratamientos empleados, la clave del éxito está en su prevención.

Los factores de mal pronóstico son:

- El grado de insuficiencia hepatocelular determinado por la escala MELD o los niveles séricos de bilirrubina total.
- Edad.
- Las cifras de creatinina tras la expansión diagnóstica de la volemia.

Tratamiento

Se sugieren dos tipos de estrategias para prevenir el desarrollo del síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática. La primera consiste en el uso de albúmina para evitar el deterioro de la función circulatoria que casi siempre ocurre en estos pacientes. La segunda estrategia ha sido la inhibición de citoquinas inflamatorias relacionadas con los productos bacterianos, particularmente el factor de necrosis tumoral- α o la descontaminación intestinal selectiva, para suprimir el efecto negativo de la translocación bacteriana.

La terapia ideal es solucionar la causa que produjo el síndrome hepatorenal, la afección hepática crónica o aguda, mediante la recuperación de la función hepática, con el abandono del alcohol en la hepatitis alcohólica, con terapia antiviral efectiva en las hepatitis virales descompensadas, con la mejoría de la insuficiencia hepática aguda e incluso el trasplante hepático en los casos en que sea indicado.

Sin embargo, cuando la mejoría en la función hepática no es posible en un corto plazo, como es habitual en los casos de síndrome hepatorenal que ingresan en terapia intensiva, habrá que redirigir los objetivos del tratamiento hacia la reversión de la lesión renal asociada. Se sugiere la administración concomitante de norepinefrina + albúmina, la primera en infusión (dosis de 0,5-3 mg/h), con el objetivo de elevar la presión arterial media en al menos 10 mmHg, la albúmina humana se administra por 2 días a razón de 1 g/kg/día, hasta un máximo de 100 g/día.

Medidas generales:

- Identificar a tiempo los factores causantes que puedan perpetuar o agravar el fallo renal, como la hemorragia gastrointestinal y las infecciones bacterianas.

- Evitar los fármacos nefrotóxicos, incluidos los diuréticos, pues cuando existe insuficiencia renal los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona pueden favorecer la hiperpotasemia y los diuréticos de asa como la furosemida suelen ser ineficaces.
- Realizar una monitorización de la diuresis diaria, el balance hídrico, la presión arterial y la presión venosa central para el adecuado uso de los expansores de la volemia y evitar la sobrecarga de volumen.
- Si existe hiponatremia se recomienda la restricción hídrica a 1 L diario y excluir las soluciones salinas para no empeorar la ascitis.
- Si el síndrome hepatorenal aparece durante la evolución de una sepsis se realizan hemocultivos, urocultivos y análisis del líquido ascítico, y se administran antibióticos empíricos de amplio espectro, guiándose por el mapa microbiológico. En 48-72 h se realiza un escalamiento clínico y microbiológico, basado en los resultados microbiológicos y del antibiograma con la finalidad de optimizar el tratamiento antibiótico.
- Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 deben ingresarse en una unidad de cuidados intensivos, mientras que los pacientes con tipo 2 pueden ser atendidos de manera ambulatoria.

Tratamiento específico

El tratamiento farmacológico más efectivo disponible para el síndrome hepatorenal tipo 1 es el uso de vasoconstrictores asociados a la albúmina para mejorar la circulación; al provocar una vasoconstricción a nivel esplácnico aumenta la presión arterial sistémica, disminuye la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y aumenta el flujo renal efectivo.

Los vasoconstrictores más utilizados son:

- Análogos de la vasopresina: terlipresina, ornipresina.
- Agonistas alfaadrenérgicos: noradrenalina, midodrine.
- Análogos de la somatostatina: octreótido.

Análogos de la vasopresina. Actúan sobre los receptores V1 que se encuentran en las células musculares del endotelio vascular; el más estudiado hasta ahora es la terlipresina, se recomienda iniciar con dosis de 1 mg/4-6 h en bolo i.v. hasta alcanzar una dosis máxima de 2 mg/ 4-6 h después de 2 días, si no ha ocurrido una respuesta a la terapia que puede definirse con una reducción de la creatinina mayor o igual al 25 % de los valores previos al tratamiento. Este esquema terapéutico debe ser mantenido durante un periodo mínimo de 3-5 días y el tiempo medio de respuesta al tratamiento es de 14 días.

La respuesta a este tratamiento se caracteriza por significativa disminución de la creatinina, aumento del volumen urinario y de la excreción de sodio urinario, mejoría de la hiponatremia y disminución de los niveles de renina y aldosterona. Una vez suspendido el tratamiento con terlipresina, entre 5 y 15 % de los pacientes puede presentar recidiva del síndrome hepatorenal. La terlipresina debe administrarse junto con albúmina en una dosis de 1 g/kg de peso el primer día, seguido de 40 g/día para mejorar la eficacia del tratamiento en la función circulatoria.

En los casos menos graves, que no requieran terapia intensiva, se recomienda la combinación de terlipresina + albúmina; la terlipresina es el vasoconstrictor más usado hoy en día en el tratamiento del síndrome hepatorenal, y se ha estado indicando desde la década del 80 también para el tratamiento de las hemorragias digestivas altas por vórices esofágicas (HDAV) y del síndrome hepatorenal; aprobada para esta última indicación por la FDA (Food and Drug Administration) en el 2009. Si se dispone de ella se administra en dosis i.v. en bolo de 1-2 mg/4-6 h y la albúmina de forma similar al esquema mencionado en el párrafo anterior, pero administrando pequeñas dosis de 25-50 mg/día, hasta tanto no se haya retirado la terapéutica con terlipresina.

En lugares donde la terlipresina no está disponible se usan otros esquemas terapéuticos con midodrine y octreótido + albúmina. El midodrine en dosis de 7,5 mg/8 h por vía oral, hasta un

máximo de 15 mg 3 veces al día y el octreótido por vía i.v. 50 µg/kg/h o subcutánea 100-200 µg 3 veces al día, aportando la albúmina de igual manera que en el esquema de la terlipresina.

Estos vasoconstrictores pueden presentar varios efectos adversos como dolor abdominal, arritmias cardíacas, necrosis cutánea, broncospasmo, diarreas y eventos isquémicos, por lo que su uso está contraindicado en algunos pacientes.

Contraindicaciones para el uso de vasoconstrictores:

- Insuficiencia hepática terminal.
- Carcinoma hepatocelular intratable.
- Pacientes mayores de 70 años.
- Arritmias cardíacas.
- Miocardiopatías.
- Enfermedad cardiovascular isquémica.
- Insuficiencia cardíaca o respiratoria.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Accidentes vasculares encefálicos.
- Asma bronquial o broncospasmo.
- Enfermedad vascular periférica.

Agonistas alfaadrenérgicos (noradrenalina y midodrine). Son una alternativa a la terlipresina, tienen un efecto similar con un costo económico menor, pero la recurrencia al suspender el tratamiento puede verse hasta en el 50 % de los pacientes.

La norepinefrina se recomienda en una dosis inicial de 0,1 µg/kg/min en infusión i.v., con el objetivo de lograr el incremento de 10 mmHg en la presión arterial media con respecto al valor basal; si esto no ocurre, se recomienda incrementar de forma gradual la dosis (0,05 µg/kg/min/ 4 h) hasta una dosis máxima de 0,7 µg/kg/min.

Otro esquema de tratamiento sería iniciar con dosis de 0,5 mg/h e incrementar a 3 mg/h hasta lograr aumentar 10 mmHg la presión arterial media sobre los valores basales, pero sus resultados no han sido buenos y estos autores no recomiendan el uso de altas dosis de norepinefrina, a menos que se evidencie una caída sustancial y sostenida de la resistencia vascular sistémica. La respuesta al tratamiento se evalúa monitorizando las cifras de creatinina sérica para llevar al paciente hasta niveles <1,5 mg/dL.

Análogos de la somatostatina (octreótido). El midodrine y el octreótido en conjunto puede ser un esquema de tratamiento efectivo. El midodrine es un agonista alfa adrenérgico que se administra por vía oral, se recomiendan dosis de 7,5 mg/8 h, se puede incrementar hasta 15 mg 3 veces al día. El octreótido es un análogo de la somatostatina cuya función es inhibir los vasodilatadores endógenos, se administra en dosis inicial de 100 µg/8 h por vía subcutánea, aunque se prefiere administrarlo en infusión 50 µg/Kg/h e incrementarse la dosis hasta 200 µg/8 h si es necesario. Se recomienda lograr el aumento de la presión arterial media en 15 mmHg con respecto al valor basal.

Diversos estudios han demostrado una mayor eficacia y respuesta al tratamiento cuando se asocian vasoconstrictores y albúmina en infusión, comparados con el uso de vasoconstrictores o albúmina en forma de monoterapia. Se recomienda una dosis de albúmina de 1 g/kg (dosis máxima de 100 g/día) el primer día, seguido de 20-40 g/día en los días sucesivos.

Existen otros fármacos que no han demostrado utilidad, no se recomienda el empleo de octreótido en monoterapia.

El objetivo de la terapia médica es elevar la presión arterial media, y cuando se logra en cifras superiores a 10 mmHg es de esperar que las cifras de creatinina sérica comiencen a descender a razón 1 mg/dL de creatinina por cada ascenso de 9 mmHg en la presión arterial media. Se logra mejorar considerablemente la situación del síndrome hepatorenal tipo I.

Los esquemas de terapia médica antes mencionados se utilizan, como regla, por unas 2 sem y, excepcionalmente, por más tiempo, hasta 1 mes de duración, incluso más en el caso del midodrine con la intención de mantener las elevaciones de la presión arterial media hasta que sea indicado y pueda ser ejecutado un trasplante hepático.

Cuando han transcurrido 2 sem usándose los esquemas terapéuticos antes mencionados y no se ha obtenido una elevación de la presión arterial media y una mejoría de la función renal, estas terapias deben considerarse inútiles y solo queda la alternativa de un mal pronóstico o el trasplante hepático.

Es importante resaltar que lo mejor para revertir la insuficiencia renal aguda del síndrome hepatorenal es lograr la reversión o la mejoría sustancial de la función hepática, resolviendo la enfermedad primaria o ejecutando un trasplante hepático exitoso. La duración media de las terapias de reemplazo renal, previas al trasplante hepático, han sido el único elemento significativo de solución del síndrome hepatorenal y mientras más dura la terapia de reemplazo renal pretrasplante, peor serán los resultados de este. En Cuba, los casos tributarios de trasplante hepático deben ser trasladados a instituciones acreditadas para este procedimiento existentes en la capital del país.

La solución de un síndrome hepatorenal tipo I puede definirse como la caída de la creatinina sérica a valores por debajo de 1,5 mg/dL, lo cual puede ocurrir en aproximadamente el 60 % de los casos cuando se usa terlipresina o norepinefrina, la sobrevida a los 30 días es muy similar en ambos regímenes terapéuticos (alrededor del 50 %), de manera que su eficacia parece similar, pero se han descrito más efectos secundarios (dolor abdominal, dolor torácico y arritmias) y mayor costo con la terlipresina. Las anteriores razones justifican que en Cuba se utilice la norepinefrina y no la terlipresina como terapéutica de elección para el síndrome hepatorenal tipo I.

El tratamiento de los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 se basa en la restricción de la ingestión de sal (40-80 mmol/día de sodio) y paracentesis evacuadoras con reposición de albúmina para el manejo de la ascitis refractaria (10 g/L de ascitis extraído). Si existe una hiponatremia menor de 125 mEq/L se debe restringir el consumo de líquidos a 1000 mL/día. Los pacientes deben recibir profilaxis para prevenir cuadros de peritonitis bacteriana espontánea y evitar otros eventos precipitantes que puedan provocar un síndrome hepatorenal tipo 1.

Shunt intrahepático portosistémico transyugular. Es un método de descompresión portal que consiste en la inserción de una prótesis intrahepática entre las venas porta y hepática mediante abordaje transyugular, lo cual disminuye la presión portal y favorece el retorno del volumen sanguíneo de la circulación esplácnica a la circulación sistémica. Ello reduce la cantidad de sangre en el lecho vascular esplácnico, suprime la actividad de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona y atenúa el efecto vasoconstrictor en la circulación renal.

En el uso de esta técnica no hay experiencias de consideración en Cuba, sin embargo, se considera que el procedimiento está asociado a numerosas complicaciones y que la necesidad de usar medios de contraste para su utilización puede agravar la lesión renal preexistente. Por las razones antes mencionadas se prefiere el uso de las terapias de reemplazo renal continuo, mientras se prepara al paciente para un trasplante hepático.

La mejoría en la función renal posinstalación del *shunt* intrahepático portosistémico transyugular es lenta y efectiva, más o menos del 60 % de los pacientes con síndrome hepatorenal, por lo que aquellos casos con un índice MELD >18 no deben ser elegidos para este tratamiento, pues el tiempo de sobrevida promedio en este grupo de pacientes es solo de 2-3 meses.

El procedimiento no es inocuo, sus efectos adversos más frecuentes son la oclusión del cortocircuito y el desarrollo de una encefalopatía hepática. Otras complicaciones menos frecuentes son la punción transcapsular, hemorragia intraperitoneal, infarto hepático, fistula, hemobilia, sepsis, infección de los *shunt*, hemólisis y migración de la prótesis. Además, el incremento en el

retorno venoso producido por el *shunt* intrahepático portosistémico transyugular puede empeorar la disfunción cardíaca observada en el síndrome hepatorenal.

Las guías de la American Association for Study of Liver Disease, acerca del *shunt* intrahepático porto sistémico transyugular en el manejo de la hipertensión portal, consideran que se requiere de ensayos clínicos controlados, comparativos con tratamiento médico, por lo que el empleo del procedimiento en pacientes con síndrome hepatorenal aún no puede recomendarse.

Algunos autores consideran que este tratamiento sería una buena alternativa en pacientes con cirrosis hepática Child A o B, que evolucionan con un síndrome hepatorenal tipo 2 y que no responden al tratamiento con vasoconstrictores y albúmina.

Otras estrategias terapéuticas

El uso de sistemas de soporte hepático artificial (MARS) solo debe ser considerado como una estrategia de soporte transitoria para el paciente en estado crítico que espera el trasplante hepático.

La terapia de reemplazo renal (hemodiálisis) también ha sido utilizada en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1, sobre todo en los candidatos a trasplante hepático, sin embargo, la experiencia clínica muestra que la mayoría de estos pacientes no toleran la hemodiálisis y pueden incluso desarrollar episodios de hipotensión arterial, hemorragias e infecciones que empeoran el pronóstico.

Trasplante hepático. Es el tratamiento de elección para ambos tipos de síndrome hepatorenal, ya que con él se obtienen tasas de supervivencia alrededor del 65 % al año, pero el principal factor limitante del trasplante en este grupo de pacientes es la elevada mortalidad que existe debido a la combinación de la escasa expectativa de sobrevida y el tiempo de espera prolongado para realizar el trasplante. Los resultados del trasplante hepático son más alentadores en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 debido a la ausencia de los factores precipitantes, una evolución más prolongada del cuadro y menor insuficiencia renal.

El trasplante hepático ortotópico es la única terapia definitiva en los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada que no han logrado una calidad de vida sustancial con otras medidas de soporte. Las complicaciones en estos pacientes son la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal tipo 1, pues son los que se tienen en consideración a la hora de definir los criterios de trasplante.

Los criterios de trasplante hepático recomendados por la Asian Pacific Association for the Study of the Liver son:

Realizar el trasplante:

- De acuerdo con las definiciones, conceptos esenciales y pronósticos que sugieran la muerte en los próximos 3 meses.
- Uso de los criterios del Hospital King's College, que hace una valoración más amplia de los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada.
- Intervención precoz si se desarrolla un síndrome hepatorenal:
 - El trasplante hepático no debe ser realizado en pacientes que presenten anuria.
 - Los resultados del trasplante hepático son mejores si ha sido controlado de forma parcial con el uso de vasoconstrictores (terlipresina).

No debe realizarse el trasplante:

- En los casos que existe inestabilidad hemodinámica y se requieren altas dosis de fármacos ionotrópicos (sepsis, sangrado).
- Infección bacteriana severa.
- Infección por hongos.
- Edema cerebral o sangrado intracraneal.

- Recomendaciones para la comprensión y el efectivo tratamiento del síndrome hepatorenal:
- Es una de las muchas causas potenciales de lesión renal aguda en pacientes con afecciones hepáticas, crónicas, agudizadas o, menos frecuentemente, agudas.
 - La vasodilatación arterial en la circulación esplácnica es desencadenada por la hipertensión portal y desempeña un rol primordial en los cambios hemodinámicos y en la declinación de la función renal del síndrome hepatorenal.
 - El óxido nítrico es el vasodilatador de la circulación esplácnica mas importante.
 - Mientras la enfermedad hepática se agrava, se produce una progresiva elevación del gasto cardiaco con caída de la resistencia vascular sistémica, a pesar del incremento de la resistencia vascular renal y femoral debido a la hipotensión arterial inducida por la activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático.
 - El SHR es menos frecuente en las afecciones hepáticas agudas que en las crónicas.
 - El comienzo de la insuficiencia renal en el síndrome hepatorenal es típicamente insidioso y puede ser precipitado por un insulto agudo (infección bacteriana aguda, peritonitis bacteriana espontánea o sangramiento digestivo alto).
 - La disfunción renal del síndrome hepatorenal puede ser sustancialmente más severa que lo que puede inferirse por los valores de la creatinina sérica.
 - El diagnóstico es clínico y por exclusión de otras causas de lesión renal aguda o crónica y no puede ser confirmado por exámenes o medición de biomarcadores.
 - En pacientes con síndrome hepatorenal tipo I, ingresados en terapia intensiva, el tratamiento inicial recomendado en Cuba es la norepinefrina (0,5/3 mg/h + albúmina 1 g/kg/2 días, hasta un máximo de 100 g), con la final de elevar la presión arterial media.
 - En el síndrome hepatorenal tipo II, que habitualmente no necesita de ingreso en terapia intensiva, el tratamiento médico recomendado depende de la disponibilidad de fármacos vasoconstrictores. Si la terlipresina o alguno de sus análogos está disponible, se prefiere su uso inicial asociado a la albúmina, de preferencia al uso de midrodine + octreótido + albúmina, el cual debe reservarse para la ausencia de terlipresina.
 - El fracaso de la terapia médica en el síndrome hepatorenal, despues de 1-2 sem de tratamiento, obliga a evaluar la posibilidad del trasplante hepático en el menor tiempo posible.

Bibliografía

- Alessandria, C., Ozdogan, O., Guevara, M., *et al.* (2005). MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*, 41:1282.
- Amini, M., Runyon, B. A. (2010). Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*, 16:4905.
- Angeli, P., Ginés, P., Wong, F., *et al.* (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*, 62:968.
- Arroyo, V., Ginés, P., Gerbes A. L., *et al.* (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*, 23:164.
- Arroyo, V., Guevara, M., Ginés, P. (2002). Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*, 122:1658.
- Barreto, R., Fagundes, C., Guevara, M., *et al.* (2014). Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*, 59:1505.
- Belcher, J. M., Sanyal, A. J., Peixoto, A. J., *et al.* (2014). Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*, 60:622.
- Bolognesi, M., Di Pascoli, M., Verardo, A., Gatta, A. (2014). Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 20(10):2555-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2555.
- Briglia, A. E., Anania, F. A. (2002). Hepatorenal syndrome. Definition, pathophysiology, and intervention. *Crit Care Clin*, 18:345.

- Cassinello, C., Moreno, E., Gozalo, A., *et al.* (2003). Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 48:179.
- Cavallin, M., Kamath, P. S., Merli, M., *et al.* (2015). Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*, 62:567.
- Di Lullo, L., Ronco, C., Barbera, V., Santoboni, F., Bellasi, A. (2017). [Hepato-renal syndrome]. *G Ital Nefrol*, 34(Supl 69):178-187.
- Duvoux, C., Zanditenas, D., Hézode, C., *et al.* (2002). Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*, 36:374.
- Epstein, M., Berk, D. P., Hollenberg, N. K., *et al.* (1970). Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med*, 49:175.
- Epstein M. (1997). Hepatorenal syndrome: emerging perspectives. *Semin Nephrol*, 17:563.
- Esler, M., Dudley, F., Jennings, G., *et al.* (1992). Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*, 116:446.
- Facciorusso, A., Chandar, A. K., Murad, M. H., *et al.* (2017). Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2:94–102.
- Fagundes, C., Pépin, M. N., Guevara, M., *et al.* (2012). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*, 57:267.
- Fernández, J., Navasa, M., Planas, R., *et al.* (2007). Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 133:818.
- Garg, H., Sarin, S. K., Kumar, M., *et al.* (2011). Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 53:774.
- Gifford, F. J., Morling, J. R., Fallowfield, J. A. (2017). Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*, 45:593–603.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, *et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229.
- Ginès, P., Guevara, M., Arroyo, V., Rodés, J. (2003). Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 362:1819.
- Ginès, P., Schrier, R. W. (2009). Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, 361:1279.
- Gluud, L. L., Christensen, K., Christensen, E., Krag, A. (2012). Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD005162.
- Gluud, L. L., Kjaer, M. S., Christensen, E. (2006). Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005162.
- Gülberg, V., Bilzer, M., Gerbes, A. L. (1999). Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*, 30:870.
- Israelsen, M., Krag, A., Allegritti, A. S., Jovani, M., Goldin, A. H., Winter, R. W., Gluud, L. L. (2017). Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD011532. doi: 10.1002/14651858.CD011532
- Iwakiri, Y. (2007). The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*, 41 Supl 3:S288.
- Kalambokis, G., Economou, M., Fotopoulos, A., *et al.* (2005). The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*, 100:879.
- Kalambokis, G. N., Baltayiannis, G., Christodoulou, D., Christou, L. (2017). Terlipressin is superior to midodrine/octreotide for hepatorenal syndrome type 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1428-1429. doi: 10.1097/MEG.0000000000000988
- Kalambokis, G. N., Tsiakas, I., Christaki, M., Koustousi, C., Christou, L., Baltayiannis, G., Christodoulou, D. (2018). Systemic hemodynamic response to terlipressin predicts development of hepatorenal syndrome and survival in advanced cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 659-667. doi: 10.1097/MEG.0000000000001088.
- Kiser, T. H., Fish, D. N., Obritsch, M. D., *et al.* (2005). Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 20:1813.
- Lenz, K., Hörtnagl, H., Druml, W., *et al.* (1991). Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effectson renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology*, 101:1060.

- Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., *et al.* (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31:864.
- Marik, P. E., Wood, K., Starzl, T. E. (2006). The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 21:478.
- Martín-Llahí, M., Guevara, M., Torre, A., *et al.* (2011) Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 140:488.
- Martín-Llahí, M., Pépin, M. N., Guevara, M., *et al.* (2008). Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*, 134:1352.
- Mindikoglu, A. L., Pappas, S. C. (2018). Predictors of Response to Terlipressin in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.*: S1542-3565(18)30266-0. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.011.
- Nanda, A., Reddy, R., Safraz, H., *et al.* (2017). Pharmacological therapies for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*, 52:360–7.
- Nassar, Junior A. P., Farias, A. Q., D' Albuquerque, L. A., *et al.* (2014). Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9:e107466.
- Neri, S., Pulvienti, D., Malaguarnera, M., *et al.* (2008). Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*, 53:830.
- Pomier-Layrargues, G., Paquin, S. C., Hassoun, Z., *et al.* (2003). Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*, 38:238.
- Prabhu, M. V., Sukanya, B., Santosh Pai, B. H., Reddy, S. (2014). The hepatorenal syndrome - a review. *G Ital Nefrol*, 31(3). pii: gin/31.3.12.
- Reiberger, T. (2018). When Should We Stop Treatment With Terlipressin and Albumin for Patients With Hepatorenal Syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*, S1542-3565(18)30377-X. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.020
- Rössle, M., Gerbes, A. L. (2010). TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*, 59:988.
- Salerno, F., Gerbes, A., Ginès, P., *et al.* (2007). Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, 56:1310.
- Salerno, F., Navickis, R. J., Wilkes, M. M. (2013). Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11:123.
- Sanyal, A. J., Boyer, T., Garcia-Tsao, G., *et al.* (2008). A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, 134:1360.
- Schroeder, E. T., Anderson, G. H. Jr, Smulyan, H. (1979). Effects of a portacaval or peritovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int*, 15:54.
- Singh, V., Dhungana, S. P., Singh, B., *et al.* (2012). Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol*, 56:348.
- Singh, V., Ghosh, S., Singh, B., *et al.* (2012). Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol*, 56:1293.
- Solanki, P., Chawla, A., Garg, R., *et al.* (2003). Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 18:152.
- Song, T., Rössle, M., He, F., Liu, F., Guo, X., Qi, X. (2018). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 323-330. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.123.
- T Wang, H., Liu, A., Bo, W., Feng, X., Hu, Y. (2018). Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine Baltimore*, 97(16):e0431. doi: 10.1097/MD.00000000000010431
- Trawalé, J. M., Paradis, V., Rautou, P. E., *et al.* (2010). The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int*, 30:725.
- Tyagi, P., Sharma, P., Sharma, B. C., *et al.* (2011). Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23:210.
- Veldt, B. J., Lainé, F., Guillygomarc'h, A., *et al.* (2002). Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol*, 36:93.
- Velez, J. C., Nietert, P. J. (2002). Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*, 58:928.

- Verna, E. C., Brown, R. S., Farrand, E., *et al.* (2012). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 57:2362.
- Villeneuve, J. P., Condreay, L. D., Willems, B., *et al.* (2012). Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*, 31:207.
- Wadei, H. M., Mai, M. L., Ahsan, N., Gonwa, T. A. (2006). Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1:1066.
- Whitfield, K., Rambaldi, A., Wetterslev, J., Gluud, C. (2009). Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007339.
- Witzke, O., Baumann, M., Patschan, D., *et al.* (2004). Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol*, 19:1369.
- Wong, F., Leung, W., Al Beshir, M., *et al.* (2015). Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl*, 21:300.
- Wong, F., Nadim, M. K., Kellum, J. A., *et al.* (2011). Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*, 60:702.
- Wong, L. P., Blackley, M. P., Andreoni, K. A., *et al.* (2005). Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int*, 68:362.
- Wu, C. C., Yeung, L. K., Tsai, W. S., *et al.* (2006). Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*, 65:28.
- Zheng, J. N., Han, Y. J., Zou, T. T., *et al.* (2017). Comparative efficacy of vasoconstrictor therapies for type 1 hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 11:1009–18.



COMPLICACIONES GRAVES DEL TRATAMIENTO HEMODIALÍTICO

Dr. Eduardo Fernández Ruíz

Aunque la evolución de la Insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva e irreversible es lenta, sin predominio de graves manifestaciones clínicas propias en su fase inicial y en la intermedia, en los estadios avanzados de la enfermedad, cuando ya el deterioro de la función renal es muy severo se establece el conocido síndrome urémico, resultado de los efectos tóxicos producidos por la retención de los metabolitos nitrogenados y de otros desechos metabólicos en la sangre, junto con la falla metabólica y endocrina del riñón. En ese momento, si no se realiza el trasplante de riñón, el paciente necesitará métodos depuradores de sostén.

Durante la hemodiálisis pueden aparecer complicaciones agudas graves, muchas de las cuales pueden necesitar cuidados intensivos para su solución. El perfeccionamiento de las consultas de progresión de la insuficiencia renal crónica, en los últimos 5 años, y su estricto control clínico ha evitado que en la etapa predialítica aparezcan las manifestaciones ya señaladas. Es preciso aclarar que en este texto solo se describen aquellos cuadros clínicos que, debido a complicaciones graves, pueden precisar de terapia intensiva (Tabla 167.1). El resto de las complicaciones, posibles de tratar en la unidad dialítica o en una sala convencional, no serán temas a tratar en este capítulo.

Tabla. 167.1. Complicaciones agudas graves durante la hemodiálisis

Complicaciones	Cuadros clínicos
Cardiovasculares	Hipotensión arterial Taponamiento cardiaco Edema pulmonar agudo Arritmias cardiacas Enfermedad cardiaca isquémica Emergencias y urgencias hipertensivas
Digestivas	Pancreatitis aguda Sangramiento digestivo Infarto intestinal agudo
Hidroelectrolíticas y ácido-básicas	Hiponatremia Hiperpotasemia Acidosis metabólica Estado hiperosmolar
Neurológicas	Encefalopatía Síndrome de desequilibrio de diálisis. Embolismo aéreo

Tabla 176.1. Continuación.

Complicaciones	Cuadros clínicos
Inmunológicas	Síndrome de primer uso Infecciones graves
Técnicas	Hematoma del catéter de hemodiálisis Fractura del catéter de hemodiálisis

Complicaciones cardiovasculares

Estas complicaciones son las que con mayor frecuencia se presentan en los pacientes con afecciones renales crónicas. Muchas de ellas, las más graves, son causa frecuente de muerte, otras precisan de cuidados intensivos.

Hipotensión arterial

Suele ser reflejo de graves estados clínicos como los ya descritos y también puede ser una manifestación única de situaciones no graves, se observa con frecuencia durante la hemodiálisis.

Causas más frecuentes de hipotensión arterial:

- Relacionadas con un excesivo descenso del volumen sanguíneo:
 - Fluctuaciones de la tasa de ultrafiltración.
 - Elevada tasa de ultrafiltración (para tratar una excesiva ganancia de peso interdialisis).
 - Peso seco demasiado bajo.
 - Solución de diálisis con un nivel de sodio demasiado bajo.
- Relacionadas con la ausencia de vasoconstricción:
 - Soluciones de diálisis con acetato.
 - Soluciones de diálisis demasiado calientes.
 - Ingestión de comida (vasodilatación esplácica).
 - Isquemia tisular (mediada por la adenosina y agravada por un hematocrito demasiado bajo).
 - Neuropatía autonómica (diabéticos).
 - Medicaciones antihipertensivas.
- Relacionadas con factores cardíacos:
 - Gasto cardíaco dependiente del llenado cardíaco (disfunción diastólica debido a hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica u otras patologías).
 - Incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca (ingestión de β bloqueadores, neuropatía autonómica urémica, envejecimiento).
 - Incapacidad para aumentar el gasto cardíaco por otros motivos, contractilidad miocárdica reducida debido a la edad, aterosclerosis, enfermedades infiltrativas, del corazón, enfermedades valvulares.

Las causas menos frecuentes son:

- Taponamiento cardíaco.
- Infarto de miocardio.
- Hemorragia oculta.
- Sepsis.
- Arritmias.
- Reacción al dializador.

- Hemólisis.
- Embolia gaseosa.

Taponamiento cardiaco

La pericarditis que acompaña a la uremia es una inflamación aséptica y fibrinosa, que puede ser difusa, con un incremento de la vascularidad y del engrosamiento de las membranas pericárdicas. Su complicación más grave es el taponamiento cardiaco, el que casi siempre se presenta cuando ya el enfermo está bajo tratamiento dialítico.

El movimiento, con roce de las capas, provoca efusión serohemorrágica y adherencia de las bandas fibrinosas. El volumen de la efusión puede aumentar si la inflamación es prolongada, lo que sucede cuando hay sobrehidratación con movimiento de fluidos hacia la cavidad pericárdica. La anticoagulación con heparina, que facilita el sangramiento intrapericárdico, y la hipoalbuminemia, si existiera, pueden provocar mayor aumento del contenido pericárdico y establecer el taponamiento.

Clínica. Dolor torácico, hipotensión arterial severa y resistencia al tratamiento habitual, se acompaña de ingurgitación yugular y sensación de asfixia con latido cardiaco irregular y atenuado, además del pulso disminuido. La disminución de la intensidad del pulso de la fístula arteriovenosa o la presencia de hipotensión arterial inesperada alertan de su presencia. Se confirma el diagnóstico con el ecocardiograma.

Prevención y tratamiento. La diálisis adecuada suele evitar la pericarditis en la mayoría de los casos y el régimen dialítico intenso puede hacerla desaparecer sin complicaciones, en casi todos los enfermos. Una vez establecido el taponamiento cardiaco se debe tratar intensivamente de acuerdo con las normas. Se mantendrá el régimen dialítico adecuado, sin anticoagulación. La punción evacuadora puede ser la medida inicial para lograr la descompresión transitoria hasta que se pueda realizar una ventana pericárdica o pericardiectomía.

Edema pulmonar agudo

El edema pulmonar ocurre cuando las presiones oncóticas transmural e hidrostáticas cambian y producen un flujo mayor de líquido de los capilares y vesículas pulmonares hacia el intersticio. Se plantea que en el edema urémico existe un aumento de la permeabilidad capilar que ayuda a su producción. Casi siempre el evento inicial que lo provoca es una disfunción ventricular aguda (cardiomiopatía urémica, enfermedad isquémica del paciente urémico, arritmia, hipertensión arterial severa) por sí sola, una sobrecarga de fluidos en el paciente oligoaniúrico, o ambas, lo que con más frecuencia ocurre en la práctica médica diaria.

Clínica. El cuadro clínico es el típico de una falla ventricular izquierda aguda. En estos pacientes pueden observarse además francos signos de sobrehidratación, quemosis, anasarca, ingurgitación yugular. Se reconoce el antecedente de transgresión de agua y sal, diálisis con insuficiente ultrafiltración o el antecedente de daño cardiovascular previo.

Prevención y tratamiento. El manejo dietético adecuado de líquidos y de sal en el enfermo, dialítico o no, junto con el control de la tensión arterial y de los trastornos cardiovasculares, si estos están presentes, pueden evitar esta complicación. Es imprescindible el conocimiento y el mantenimiento del "peso seco" del enfermo con la diálisis adecuada.

Una vez establecido el edema pulmonar agudo, si este es dependiente de una sobrecarga de volumen, la hemodiálisis, la ultrafiltración pura o la asociación secuencial de ambas pueden resolver el cuadro. La presencia de hipertensión arterial severa, arritmias cardiacas o cardiopatía isquémica con fallo de bomba, pueden requerir de cuidados intensivos. El procedimiento depurador se realizará con ajuste de la dosis de los fármacos precisos, de acuerdo con la falla renal.

Trastornos del ritmo cardiaco

Muchas de las comorbilidades altamente prevalentes de los pacientes en diálisis se asocian a su vez con arritmias, las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de cationes que intervienen en la conducción, la hipertrofia ventricular izquierda, las valvulopatías y la insuficiencia coronaria son las más frecuentes. Se ha señalado, recientemente, un nexo entre hipofosfatemia y arritmias durante la hemodiálisis. El manual de diálisis del 2007 (USA) refiere que el paro cardiaco de causa desconocida y las arritmias identificadas son responsables del 60 % de las muertes cardiacas de los apacientes en diálisis.

Mención aparte merecen los compuestos digitálicos. Estos por sí solos o asociados con la enfermedad cardiaca que provocó su prescripción, ante variaciones de los niveles séricos de potasio y calcio que ocurren durante la diálisis, son capaces de producir arritmias.

Clínica. Pueden presentarse cualquiera de los patrones de arritmias, de una forma aguda y primaria durante la sesión dialítica o como exacerbación de arritmia crónica preexistente. Constituyen los síntomas más graves de presentación la extrasistolia ventricular, la taquicardia y fibrilación auricular o ventricular, los latidos ventriculares prematuros o ectópicos e incluso asistolia. El electrocardiograma puede dar el diagnóstico en muchos casos, pero a veces se necesita de evaluaciones electrofisiológicas.

Prevención y tratamiento. Las medidas preventivas en los pacientes en estado crónico no difieren de los del resto de los enfermos, sin embargo, debe realizarse en ellos el ajuste de la dosis de digitálicos, antiarrítmicos, anticálcicos y β bloqueadores. La adecuación y manejo de la hemodiálisis para evitar episodios de hipotensión es muy importante.

Una vez que se presenta la arritmia, si es leve y transitoria, puede resolverse en la misma sesión de hemodiálisis, al detenerse la depuración y utilizar los fármacos indicados con ajuste de la dosis. Si no se controla o es grave, podría requerirse de la cardioversión.

La anemia importante y la taquicardia frecuente son capaces de iniciar muchos episodios de isquemia, aún sin oclusión por ateromas. No se debe olvidar que el trastorno del metabolismo lipídico de estos enfermos provoca aterogénesis importante en la mayoría de ellos. Desde el punto de vista clínico la enfermedad puede presentarse de forma leve y pasajera, pero la isquemia miocárdica importante o el infarto agudo de miocardio suelen ocurrir con frecuencia, por lo que se requiere de los cuidados intensivos para su seguimiento.

Preventivamente se trata como cualquier otro enfermo. En el estado crónico se añade la utilización de la eritropoyetina para corregir la anemia y el uso de nitratos orales o sublinguales y β bloqueadores o anticálcicos previo a la sesión de hemodiálisis, aunque con cautela para evitar hipotensión durante la depuración.

En el tratamiento farmacológico, el enfoque es similar al de la población no dialítica normal. Durante la hemodiálisis, de forma rutinaria, puede aplicarse oxigenoterapia, reducción del flujo en el circuito extracorpóreo, expansores de volumen y *stop* de la ultrafiltración con utilización de nitratos. Cuando estas medidas son insuficientes para yugular el cuadro isquémico es necesario la implantación de un marcapaso, que requiere de la unidad de terapia intensiva.

Enfermedad cardiaca isquémica de la uremia

Un tercio de los pacientes que integran los planes hemodialíticos tienen o han tenido angina o infarto miocárdico y el 73 % de este grupo sufre de enfermedad arterial coronaria, ya sea arteriosclerótica o no. La enfermedad cardiaca isquémica es causa frecuente de muerte entre los pacientes dialíticos (40 %), y un cuarto de esas muertes son por infarto agudo de miocardio.

Clínica. En los pacientes crónicos sometidos a hemodiálisis se encuentran, además de los factores de riesgo de aterogénesis, señalados en la población general, otros factores como la pre-

sencia de hiperparatiroidismo, incremento del producto fosfocálcico, niveles elevados de urato y oxalato, radicales libres de oxígeno y poliaminas.

La cardiomiopatía urémica no isquémica con hipertrofia ventricular izquierda o dilatada con falla sistólica parece desempeñar una función patogénica en la isquemia coronaria.

Tratamiento. La hipertrofia del ventrículo izquierdo incrementa las necesidades de oxígeno de miocardio y si se combina con la compresión intraventricular, que reduce la perfusión, requiere ingreso en terapia intensiva si se sospecha y se confirma la presencia de infarto agudo de miocardio o arritmia. Se tratará según las normas para estas enfermedades, ajustando la dosis de los diferentes medicamentos.

Emergencias y urgencias hipertensivas

La hipertensión arterial es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los enfermos renales crónicos porque acelera la arteriosclerosis y precipita las complicaciones. Puede ser causa o consecuencia de la insuficiencia renal crónica.

Clínica. Las emergencias y urgencias hipertensivas pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad con tendencia a predominar en la población bajo régimen dialítico. La hipertensión del paciente con enfermedad renal terminal es, en la mayoría de las veces, volumen-dependiente de la actividad de la renina plasmática normal o baja, aunque existe un pequeño grupo en que depende de la renina, de la disfunción simpática con aumento de la concentración de catecolaminas en plasma o por disminución de la sensibilidad de los barorreceptores.

Tratamiento. Existen aspectos terapéuticos importantes en relación con los enfermos renales crónicos con urgencia hipertensiva.

El nitroprusiato de sodio puede ser utilizado en dosis ajustadas al daño renal por infusión continua, como al resto de la población (dosis inicial: 0,5-1,0 g/kg/min, dosis máxima: 10 g/kg/min). Su administración no debe exceder las 48 h. Como su metabolito tóxico, el tiocinato, se excreta por los riñones, deben cuantificarse sus niveles en sangre, los que no pueden exceder los 10 mg/dL. Ambos, el nitroprusiato y el tiocinato son adecuadamente excretados por diálisis.

El diazoxide no se utiliza con frecuencia, pero cuando se emplea es mejor comenzar con 100 mg i.v. como dosis inicial, en lugar de la dosis de 300 mg indicados para el resto de los enfermos, también es eliminado por diálisis.

Complicaciones digestivas

Son complicaciones que se presentan en los pacientes con afecciones renales crónicas que, en muchas ocasiones, precisan de cuidados intensivos.

Pancreatitis aguda

En un paciente renal crónico debe tenerse en cuenta, siempre que haya un cuadro abdominal agudo, la presencia de una pancreatitis. El uso de esteroides, tiazidas y furosemda, medicamentos que se relacionan con modificaciones de la morfología pancreática y con episodios de pancreatitis, suele ser un antecedente frecuente en los enfermos con insuficiencia renal crónica. La hiperlipemia y el hiperparatiroidismo, que también se relacionan con la pancreatitis, concomitan con frecuencia con la insuficiencia renal crónica.

Los pacientes renales crónicos presentan, con relativa frecuencia, elevaciones ligeras de la amilasemia. Para diagnosticar en ellos una pancreatitis aguda, la hiperamilasemia debe corresponderse con una elevación mayor del doble de los niveles máximos normales de la amilasa sérica. Además, un elemento que se debe tener en consideración ante un evento abdominal agudo en pacientes bajo régimen dialítico peritoneal, es que este procedimiento puede enmas-

carar los signos y los síntomas abdominales diagnósticos, propios del cuadro pancreático, por el frecuente lavado de la cavidad abdominal con el dializado.

El tratamiento de un enfermo crónico, salvo el cuidado de la anticoagulación para la hemodiálisis en pacientes con pancreatitis aguda hemorrágica, es similar al del resto de los enfermos.

Sangramiento digestivo

Es una complicación frecuente en el paciente renal crónico. Aunque puede presentarse en la etapa predialítica de la enfermedad, es más frecuente cuando el paciente se encuentra bajo tratamiento dialítico. Puede incluso provocar la muerte. Está relacionado con la angiodisplasia gástrica o duodenal, esofagitis, gastritis y duodenitis erosivas, también con la úlcera péptica, con reportes variables en esta última, del 0-60 %. Recientemente (2006) fue descrito el “estómago en sandía” caracterizado por una ectasia vascular antral.

El sangramiento digestivo en el paciente crónico se relaciona con múltiples factores que incluyen retrodifusión de urea y reflujo biliar, hipercloridia, estrés, el efecto de la urea en el epitelio gástrico, el hiperparatiroidismo secundario y también está relacionado con disturbios de la coagulación propios de la uremia y del uso de anticoagulantes durante la hemodiálisis. Los trastornos de la hemostasia suelen ser complejos a la hora del tratamiento, en ocasiones no pueden precisarse con exactitud si no existen las técnicas de laboratorio hematológicas necesarias.

Factores involucrados en el sangramiento urémico:

- Disfunción plaquetaria:
 - Disminución de la calidad del factor 3.
 - Reducción de la serotonina y el ADP intracelular.
 - Elevación intracelular del AMP cíclico.
 - Generación reducida del tromboxano 2.
 - Movilización anormal del calcio intraplaquetario.
 - Toxinas urémicas, fundamentalmente la PTH.
- Anormal interacción de plaquetas con la pared vascular.
 - Aumento de producción vascular del PGI₂.
 - Degradación alterada del PGI₂.
 - Alteración del factor VIII y Von Willebrand.
- Anemia.
 - Agregación plaquetaria alterada.
 - Reología sanguínea alterada.
- Producción anormal de óxido nítrico.

La atención clínica intensiva de este sangramiento es requerida cuando, después de las medidas habituales, la hemorragia persiste y el sangramiento es mantenido. Se ha podido observar, en varios casos, que pone en peligro la vida del paciente además de sobreañadirse a las alteraciones propias de los pacientes dialíticos.

Entre las medidas terapéuticas están:

- La heparinización durante la hemodiálisis debe obviarse. Si no es posible, se debe indicar heparinización con dosis bajas:
 - Dosis inicial: 40-50 U/kg.
 - Primera hora: 60 % de la dosis inicial.
 - Segunda hora: 60 % de la dosis inicial.
 - Tercera hora: 30 % de la dosis inicial.
- Uso de dializadores con membranas de copolímeros (etilenvinil alcohol), ya que con estos no se requiere la heparinización con flujo sanguíneo de hemodiálisis superior a los 200 mL/min.

- Utilizar PGI2 en lugar de la heparina, en dosis de 5 mg/kg/min, durante la hemodiálisis.
- Uso de la heparina de bajo peso molecular.
- La diálisis peritoneal puede ser más efectiva para remover los factores urémicos que causan sangramiento por trastornos en los factores plaquetarios.
- Crioprecipitado. Plasma rico en factor VIII y Von Willebraund, fibrinógeno y fibronectina, sobre todo si el tiempo de sangramiento sobrepasa los 15 min. Tiene un efecto máximo de 4-12 h y se mantiene hasta 24 h, para luego volver a alterarse el tiempo de sangramiento.
- Desmopresin. Derivado selectivo de la ADH, la (vasopresina) 1-diamino-8-D-arginina. Su acción es específica sobre el factor Von Willebrand, liberándolo de los diferentes sitios de almacenamiento. Es bien tolerado, sin reacción sobre el sodio extracelular o la tensión arterial. La dosis indicada es de 0,3 mg/kg diluido en 50 mL de solución salina isotónica, con intervalos de 6-8 h. Después de 8 h su efecto desaparece. Puede utilizarse por vía subcutánea e incluso por vía nasal en dosis de 3 mg/kg.
- Estrógenos conjugados (premarín, ayest). Cambia las vías de síntesis del óxido nítrico al aportar su precursor, la L-arginina. Su efecto tiene mayor tiempo de duración en relación con el crioprecipitado y el desmopresín y es bien tolerado. La dosis es de 3 mg/kg como dosis total, fraccionada en 5 partes y administrada, cada parte, en una dosis única diaria por vía i.v. (5 dosis de 0,6 mg/kg/día). Es capaz de reducir el tiempo de sangramiento en el 50 % durante 3-10 días.

Infarto intestinal agudo

Es una de las causas de episodio abdominal agudo en el enfermo bajo hemodiálisis con insuficiencia renal crónica, casi siempre no oclusivo, en algunos reportes constituye hasta el 9 % de las causas de muerte en estos enfermos.

La isquemia puede interesar el intestino delgado o el grueso y suele estar precedido por antecedentes de dolor abdominal con diarreas ocasionales durante las sesiones de hemodiálisis.

Se relaciona con:

- Descenso del gasto cardiaco.
- Arritmias cardiacas.
- Medicamentos que provocan vasoespasmo mesentérico (digoxina, propranolol).
- La hipotensión o la hipertensión severa puede complicarlo aún más.
- El uso de kayexalate + sorbitol en los enemas puede ser muy tóxico para el colon de estos pacientes, sobre todo el sorbitol y ambos pueden ser su causa.

Este cuadro tiene elevada mortalidad y su diagnóstico es difícil si antes, con los signos antes expuestos, no se sospecha. La radiografía no suele ser útil para diagnosticarlo.

En el tratamiento hay que corregir o evitar los elementos señalados, una vez establecido el infarto intestinal se realiza la resección intestinal y la anastomosis necesaria.

Complicaciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas

Un gran porcentaje de las complicaciones que de forma grave y brusca se observan en la evolución de la insuficiencia renal crónica se deben a los disturbios hidroelectrolíticos y ácido-básicos, aunque muchas de estas complicaciones pueden ser resueltas en las unidades de diálisis, algunas, por su gravedad, requieren cuidados intensivos. Cualquiera de ellas puede aparecer en la etapa predialítica de la insuficiencia renal, pero lo más frecuente en la práctica médica diaria es que ocurran cuando ya el enfermo se encuentra bajo tratamiento hemodialítico reiterado.

Hiponatremia grave

En los pacientes con insuficiencia renal crónica la fracción de agua excretada por las nefronas remanentes aumenta de manera progresiva y el equilibrio del agua es mantenido hasta que el paciente alcanza el estadio final de la insuficiencia renal ($FG < 10$ mL/min). Cuando el paciente depende de la diálisis para sobrevivir y su volumen urinario residual es muy pobre, un incremento exagerado en la ingestión líquida o una depuración inadecuada pueden provocar retención acuosa con hiponatremia severa, si las causas se mantienen por varios días. Se han observado estados de hiponatremia grave con relativa frecuencia en los pacientes crónicos diabéticos, con severa hiperglucemia, en los que se han producido transgresiones líquidas, en el periodo interdialítico, al no poder controlar la sed durante el trastorno metabólico.

Cuando la dilución de sodio no se acompaña de trastornos neurológicos importantes como convulsiones o coma, sesiones prolongadas de diálisis con ultrafiltración pueden resolver la complicación en corto tiempo, aunque en ocasiones la persistencia de las manifestaciones cerebrales hace necesario el traslado hacia la unidad de cuidados intensivos.

El tratamiento de la hiponatremia grave y complicada de un enfermo renal crónico precisa de apoyo dialítico enérgico, asociado con las medidas intensivas de sostén, sobre todo cuando el sodio plasmático es inferior a los 125 mEq/L. En estos casos, donde la depleción de agua es el objetivo fundamental ya que el sodio corporal total no está disminuido, deberá efectuarse la diálisis intensa con ultrafiltración para llegar a la homeostasia del medio interno. Como la hiponatremia en estos pacientes aparece en un periodo de días y no de forma súbita, no se aconseja realizar su corrección de manera rápida, ya que existe la posibilidad del establecimiento de una mielinolisis pontina central, complicación poco frecuente, pero fatal si aparece. Se le asocian también complicaciones neurológicas ventilatorias y metabólicas.

Hiperpotasemia

La función renal va decreciendo y la homeostasia del potasio se mantiene a expensas del incremento de su excreción por el colon y por las nefronas remanentes. Cuando la filtración glomerular disminuye hacia valores inferiores a los 10 mL/min o el volumen urinario es pobre, puede aparecer la hiperpotasemia grave si la ingestión de líquidos se incrementa rápidamente y si concomitan otros estados capaces de generar catabolia intensa o si se utilizan fármacos que retengan potasio o lo contengan. Sin embargo, esta complicación aparece con más frecuencia y severidad cuando el paciente está bajo régimen dialítico y sobre todo si su diuresis residual es muy pobre o nula o si es anéfrico.

La patogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento médico se describen en otro capítulo.

La hiperpotasemia grave es considerada una de las complicaciones más frecuentes observadas en pacientes dialíticos y por lo general se resuelve en la unidad de diálisis. Necesitan cuidados intensivos aquellos casos en que ocurran severos trastornos del ritmo cardiaco o asistolia y, aunque se resuelvan durante la hemodiálisis, requerirán monitorización y vigilancia ulterior, sobre todo en los casos en que la generación endógena de potasio sea suficientemente importante como para agravar nuevamente el estado del paciente en un breve periodo.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica de la uremia se acompaña del incremento del anión gap como resultado de los ácidos no determinados que se acumulan en el líquido extracelular. El factor principal y responsable es la disminución de la excreción de H^+ en forma de amonio, que es resultado de la disminución de la masa funcional renal, mucho más que por defecto de su producción. Sin embargo, la acidosis hiperclorémica con anión gap normal puede observarse si el sujeto sufre contracción de volumen extracelular.

El estado acidótico suele ser más grave en los pacientes que están recibiendo tratamiento dialítico. La acidosis metabólica, por sí sola y por grave que sea, en la población de pacientes dialíticos rara vez requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos, aunque puede estar presente cuando es otra la causa del ingreso en cuidados intensivos.

El cuadro clínico, el diagnóstico y la terapéutica se exponen en el capítulo correspondiente, pero se añaden algunas observaciones en relación con el paciente renal crónico.

En la insuficiencia renal crónica dialítica, la diálisis es obligada, pero debe tenerse en cuenta que la corrección excesiva de la acidosis metabólica severa ($\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mEq/L}$) puede provocar consecuencias adversas que incluyen paradójica acidificación del líquido cefalorraquídeo y un incremento de la producción tisular de ácido láctico, por lo que se aconseja como tratamiento inicial la corrección parcial del bicarbonato plasmático, 15-20 mEq/L posdiálisis, para ello, se hace necesario el control gasométrico estrecho. Se propone, preferentemente, la hemodiálisis con bicarbonato porque corrige la acidosis de forma más directa y evita la pérdida excesiva de bicarbonato que ocurre en la diálisis con acetato. Suplementos de bicarbonato pueden ser administrados por vía i.v. durante la diálisis, si fuese necesario, y luego, si se requiere, remover el líquido y el sodio añadidos por ultrafiltración.

Estado hiperosmolar

Este estado suele presentarse en el paciente renal crónico bajo tratamiento dialítico peritoneal y está relacionado directamente con la hiperglucemia, que es una de las complicaciones metabólicas más frecuentes de esta técnica dialítica. Es poco probable que ocurra en el paciente no diabético. No es rara en la población diabética insulino dependiente en Cuba, la que se mantiene con diálisis peritoneal. Cuando esto ocurre se debe valorar con fuerza su atención en una unidad de cuidados intensivos. En el capítulo correspondiente se describe ampliamente este estado en la población no dialítica.

Cuando la función renal está ausente, el modo de presentación de la hiperglucemia está modificado. La ausencia de la glucosuria, como válvula de escape en estos enfermos con muy poca o ninguna diuresis, puede resultar en una severa hiperglucemia (hasta 1000 mg/dL), que se acompaña de una severa hiperosmolaridad con pocas manifestaciones cerebrales ante la ausencia de pérdida de agua por diuresis osmótica; sin embargo, pueden acompañarla una intensa sed, ganancia de peso, un edema pulmonar y la cetoacidosis diabética con severa hiperpotasemia.

Aparte de la diabetes, provocan esta hiperglucemia la absorción de glucosa a través del peritoneo, principalmente si el dializado contiene dosis insuficientes de insulina como requiere la técnica y, sobre todo, si concomita una peritonitis, donde la absorción de glucosa desde el dializado y hacia la sangre a través de una membrana peritoneal inflamada es mucho mayor que en situación normal.

El tratamiento en estos casos difiere del que se realiza en los enfermos que no padecen insuficiencia renal importante. La administración de fluidos no es necesaria, casi siempre está contraindicada. Todas las anomalías clínicas y de laboratorio tienden a desaparecer con la administración de insulina regular, que a menudo es el único tratamiento requerido.

Se aconseja que la insulina se administre por infusiones continuas de bajas dosis, comenzando con 2 U/h, con estrecho monitoreo de la glucemia y el potasio sérico cada 2 h. Si están presentes la sobrehidratación, la acidosis y la hiperpotasemia, se tratarán con diálisis y ultrafiltración.

Complicaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas durante la evolución de la uremia son numerosas, se describen aquellas que por su gravedad y características clínicas pueden necesitar, en determinado momento, atención en la unidad de cuidados intensivos.

Encefalopatía urémica

Este término se utiliza para integrar los signos y los síntomas del sistema nervioso central en la uremia aguda o crónica, si la diálisis no se aplica oportuna y adecuadamente. El cuadro clínico puede aparecer antes del tratamiento con diálisis y es menos frecuente durante el tratamiento dialítico, sea la afección renal aguda o crónica. Al comienzo, los síntomas y signos que la representan pueden ser sutiles, pero cuando el ambiente urémico se va incrementando, estos síntomas y signos son cada vez más severos y extraordinariamente graves. Aunque en la actualidad no es frecuente que esto suceda, dado el nivel de asistencia médica y de seguimiento evolutivo de la IRC desde sus etapas iniciales, aun ocurren estos episodios.

Los síntomas suelen ser inespecíficos en su inicio y casi siempre indiferenciables de los observados en otras encefalopatías toxicometabólicas. Se incluyen en ellas los trastornos del lenguaje, asterixis, mioclonía, temblores, tetania, obnubilación, trastornos motores, convulsiones y finalmente el coma, que puede llevar a la muerte. Las convulsiones y el coma son las manifestaciones más graves que se observan en los cuidados intensivos. Aunque son numerosos los factores que se señalan en la patogenia de este estado, se enfatiza en el aumento de la concentración plasmática de PTH, en las alteraciones de la Na/K-ATPasa y de la bomba de calcio al nivel de las membranas de las células del sistema nervioso central.

El estado urémico del enfermo acompañado de las manifestaciones clínicas mencionadas orienta el diagnóstico. En el electroencefalograma se observan alteraciones paroxísticas multifocales, a diferencia de los registros más regulares y lentos observados en las encefalopatías metabólicas no urémicas, y mayor presencia de ondas θ y δ . Los pacientes bajo tratamiento dialítico pueden presentar esta complicación de forma leve por una diálisis inadecuada. De no ser esta la causa hay que valorar entonces el síndrome de desequilibrio por diálisis.

Tratamiento. Para su prevención es necesaria una diálisis adecuada cuando el paciente llegue a la etapa terminal de la insuficiencia renal crónica, sin esperar a que se presente un cuadro clínico metabólico severo.

La diálisis es el pilar fundamental del tratamiento en este estado, se necesita de un asesoramiento cuando ocurren convulsiones repetidas y severa turbación de la conciencia, las que deben ser atendidas en cuidados intensivos mientras se realiza la depuración de las toxinas.

El diazepam es el agente más efectivo en la supresión de la actividad convulsiva aguda del paciente urémico. Su efecto por vía i.v. dura 30-60 min y la depresión respiratoria es menor que con los barbitúricos.

La difenilhidantoína es la más eficaz en la prevención de las convulsiones. Penetra rápido en el cerebro, pero tiene valor limitado en el control de las convulsiones establecidas, pues sus niveles centrales declinan con rapidez a menos que se administre de forma continua. La dosis profiláctica es de 1000 mg/día inicialmente, seguida por la dosis de mantenimiento de 300-500 mg/día.

El tiopental o pentobarbital es efectivo en minutos, pero provoca mayor depresión respiratoria. También se toman otras medidas intensivas de sostén.

Síndrome de desequilibrio de diálisis

Este síndrome (SDD) se presenta durante o inmediatamente después de la hemodiálisis inicial, aplicada a enfermos con insuficiencia renal y en estado de uremia severa. La rápida depuración provoca en ellos un descenso rápido del nitrógeno ureico y de otros metabolitos en la sangre.

El edema cerebral agudo se señala como la principal noxa del síndrome, pero la explicación de su producción es aún controvertida. Es elemental el conocimiento del síndrome por un nefrólogo.

Principales causas del edema:

- Decrecimiento rápido de la urea sanguínea que disminuye la osmolaridad plasmática en relación con la de las células cerebrales, lo que induce al secuestro osmótico de agua por las células provocando el edema.
- Alteraciones del pH en el líquido cefalorraquídeo y la sustancia gris cerebral, con incremento de hidrogeniones intracelulares que provocan efecto osmótico similar al descrito por la urea.

Clínica. El cuadro clínico puede ser leve, con cefalea, náusea, temblores musculares, vómitos e hipertensión arterial, pero pueden establecerse cuadros severos con trastornos de conciencia y ataques generalizados de elevada gravedad. La recuperación ocurre en pocas horas o pocos días, de no ser así, hay que pensar en otras causas como los sangramientos intracraneales.

Tratamiento. Para la prevención, en la uremia severa hay que iniciar el tratamiento depurador con diálisis lenta, con bajo flujo y cortos tiempos en frecuentes intervalos. La combinación de hemofiltración seguida de hemodiálisis convencional o de diálisis peritoneal son otras alternativas. En el manejo del síndrome establecido se deberá suspender la diálisis y aplicar soluciones de sodio o glucosa hipertónicas por vía i.v. o de manitol al 20 %.

En cuadros severos con convulsiones o coma el procedimiento en la unidad de cuidados intensivos se realiza según las normas.

Embolismo aéreo

Es una complicación propia de la hemodiálisis que ocurre mientras esta se realiza. Se produce cuando, inadvertidamente, entra aire al circuito extracorpóreo y por la rama venosa se introduce aire al torrente circulatorio del paciente. Es una complicación de consecuencias fatales. No debería presentarse, ya que actualmente las máquinas que se utilizan vienen equipadas con detector de burbujas de aire, con sistemas de alarma muy sensibles; si sucede y si no es rápidamente diagnosticada y tratada puede provocar la muerte del enfermo. Se ha observado en algunos pacientes, en los que se ha fracturado el catéter de hemodiálisis, en ocasiones el evento ocurre fuera del tratamiento e incluso en el domicilio del enfermo.

Clínica. Cuando el enfermo ya está recibiendo la hemodiálisis, el cuadro clínico depende de la posición en que el paciente se encuentre. Si está sentado, el aire infundido tiende a migrar dentro del sistema venoso cerebral sin entrar al corazón, causa obstrucción del retorno venoso cerebral con pérdida de la conciencia, convulsiones e incluso muerte. En los pacientes acostados, el aire tiende a entrar en el corazón, generando espuma en el ventrículo derecho que pasa a los pulmones, manifiestan disnea, tos y opresión torácica. El paso del aire a través del lecho capilar hacia el ventrículo izquierdo puede resultar en embolización aérea de las arterias del cerebro y entonces aparecen manifestaciones cardíacas y neurológicas en conjunto. Puede observarse el aire en forma de espuma a través de la línea venosa del circuito y si el aire ha entrado al corazón aumenta una especial agitación o “revoltura” junto con los ruidos cardíacos.

Si se garantiza el adecuado funcionamiento de los sistemas de alarma de las máquinas y una apropiada observación del personal que manipula estas, el riesgo es mínimo.

Tratamiento. Una vez ocurrido el embolismo aéreo:

- Detener inmediatamente la bomba y pinzar la línea venosa.
- Colocar al paciente horizontalmente en decúbito lateral izquierdo con la cabeza y el tórax en un nivel inferior al resto del cuerpo.
- Cuidados intensivos con oxigenación al 100 % con máscara o TET y llegar incluso a la aspiración del aire de las cavidades con la inserción percutánea de agujas finas (véase normas).

Complicaciones inmunológicas

En los pacientes con afecciones renales crónicas se presentan también complicaciones inmunológicas que, en ocasiones, precisan de cuidados intensivos.

Síndrome de primer uso

Es la complicación que aparece en algunos pacientes cada vez que se hemodializan con un dializador nuevo. Relativamente frecuente en algunas unidades de diálisis, puede ser muy grave y llegar, de no diagnosticarse y tratarse a tiempo, a la muerte del paciente.

Se describen 2 variantes del síndrome desde el punto de vista clínico:

- Tipo A o anafiláctico.
- Tipo B o inespecífico. Ocurre con más frecuencia, pero con menos gravedad.

El síndrome de primer uso tipo A o anafiláctico se debe a una reacción de hipersensibilidad al óxido de etileno, sustancia con la que son esterilizados industrialmente los dializadores. En estos pacientes se han encontrado grados muy elevados de IgE contra estas sustancias. Recientemente se señala que también el uso de membranas de poliacrilonitrilo en copolímero con metilsulfonato de sodio (AN-69) en pacientes que ingieren inhibidores de la ECA, como el uso de dializadores de alto flujo con bicarbonato y el de heparina, pueden provocar esta reacción. Por causas aún desconocidas, en los pacientes que ingieren inhibidores de ECA, con la reutilización de dializadores se puede presentar una reacción tipo A.

Clínica. Se presenta casi siempre pocos minutos después de iniciada la hemodiálisis con disnea, sensación de quemazón corporal, prurito intenso, urticaria, manifestaciones gastrointestinales y *shock* anafiláctico.

Tratamiento. Para su prevención se deben utilizar dializadores esterilizados por radiaciones gamma o calor, preferiblemente dializadores de placas con menos contenido de óxido de etileno.

Una vez establecido el síndrome:

- Detener inmediatamente la hemodiálisis.
- No devolver la sangre del circuito al paciente.
- Tratamiento intensivo del *shock* anafiláctico.

Infecciones graves

En los pacientes tratados con diálisis hay un deterioro funcional de linfocitos y granulocitos, que unido al déficit de vitamina D, trae implicaciones clínicas como el aumento de las infecciones bacterianas, las que se asocian a un factor de riesgo más importante, la interrupción repetida de la solución de continuidad cutáneo mucosa.

Las infecciones, en los pacientes en diálisis, se presentan con más rapidez y se resuelven con mayor lentitud que en los pacientes no urémicos. Aunque no se incluyen en el grupo de los pacientes inmunodeficientes, como pueden ser los trasplantados, el inicio de los tratamientos antimicrobianos se debe realizar de manera precoz, pero hay que tener en cuenta otro principio, no indicar antibióticos para infecciones que no sean bacterianas, o solo por la presencia de fiebre sin evidencias de infección de este tipo. Esto no significa la negación absoluta de la terapéutica antibiótica empírica. Cuando no se conoce la localización o el germen causal productor de la infección, la conducta del tratamiento en el paciente grave se justifica solamente cuando, previamente, se han tomado las muestras bacteriológicas para hacer de inmediato un gram y un cultivo con antibiograma. Ante la más mínima sospecha de progresión y empeoramiento de la sepsis, de posible origen bacteriano, se podrán emplear la antibiótico-terapia-empírica, basada en el resultado del gram y en el mapa bacteriológico del centro o unidad donde se produce, y realizar con carácter obligatorio el deescalamiento a las 72 h, para precisar mejor el uso adecuado de los antibióticos y sus resultados en el control de la infección.

A pesar de estos conocimientos, la infección grave es una de las complicaciones más frecuentes en los centros de diálisis, fundamentalmente cuando el acceso vascular es el catéter, ya sea transitorio o permanente, y en estos casos, donde el CVC para hemodiálisis es el principal sospechoso de la infección, este debe ser inmediatamente retirado, previa toma del hemocultivo periférico. Clínicamente, mientras la sepsis no provoque estado de *shock*, los pacientes pueden recibir tratamiento en salas convencionales. Si aparece un *shock* séptico se precisa de la terapia de sostén en la unidad de cuidados intensivos donde el tratamiento, excepto por lo señalado antes, es similar al de los pacientes no urémicos, siempre recordando que pueden necesitar un incremento del tratamiento dialítico.

Complicaciones técnicas

En todos los casos agudos y en un gran porcentaje de pacientes crónicos es necesario utilizar catéter para la hemodiálisis como acceso vascular. Esto es válido para la mayoría de los centros de hemodiálisis en el mundo.

Las complicaciones que aquí pueden ocurrir son similares a las descritas en el capítulo sobre métodos depuradores, sin embargo, las características del catéter para hemodiálisis difieren de las del catéter convencionalmente utilizado para otros propósitos; la obligatoriedad del uso de guías metálicas para su inserción y la anticoagulación que se necesita para realizar la hemodiálisis, después de colocado el catéter, obligan a precisar algunas cuestiones relacionadas con su colocación en las venas yugulares o subclavias.

Elementos a tener en cuenta para la colocación del catéter:

- Una introducción muy profunda de la guía metálica puede provocar irritación endocárdica y arritmia grave.
- La lesión por punción de la vena cava superior puede provocar hemorragia mediastinal y hasta taponamiento cardiaco, lo que puede agravarse por la anticoagulación posterior, durante la hemodiálisis.
- La punción accidental de la arteria carótida, que suele provocar solo un leve hematoma en pacientes no dialíticos, es capaz de convertirse en un enorme hematoma de la base del cuello con compresión de las vías aéreas superiores tras la heparinización durante la hemodiálisis. El paciente puede llegar a necesitar de intubación o traqueotomía. El nefrólogo debe tratar de insertar el catéter sin necesidad de hemodiálisis inmediata. En la hemodiálisis que realice con emergencia, no deberá utilizar heparina seguido del procedimiento de la inserción, de ocurrir esta complicación.

No se puede dejar de mencionar una complicación, que si bien no es frecuente, es posible observarla, la fractura del catéter de hemodiálisis, dentro y fuera de la unidad dialítica. El sangramiento profuso es frecuente, pero lo más letal es la aspiración de aire por el catéter cuando la rotura es completa y, en algunos casos, se comporta como un embolismo aéreo. El catéter de largo tiempo de implantación es el más propenso a fracturarse, sin embargo, ha ocurrido con catéter transitorio y en los permanentes con poco tiempo de insertados. El pinzamiento de la fractura, si ésta es visible (extracorporal), seguido de la remoción del catéter es la primera medida luego de evaluar cómo se comporta clínicamente el paciente. Pueden presentarse severas hemorragias con *shock* o sin él, un embolismo aéreo o la combinación de ambos. De ocurrir la fractura en la parte interna (intracorporal) y esta ser total, la parte proximal del catéter puede migrar al torrente vascular y se necesita entonces de la asistencia de un cirujano cardiovascular para resolver el problema.

Bibliografía

- Alvarado, Boj., M. G. (2014). *Complicaciones de pacientes en la unidad de hemodialisis*. [tesis de maestría]. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/35292373.pdf>
- Arenas Jiménez, M. D., Gil González, M. T. y Delgado Conde, M. T. (2015). Complicaciones por órganos y aparatos. En: Lorenzo, V. y López Gómez, J. M. (eds). *Nefrología al Día*. España: Sociedad Española de Nefrología. Recuperado de <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-complicaciones-por-organos-aparatos-45>
- Avorn, J., Bohn, R. L., Levy, E., Levin, R., Owen, W. F. Jr., Winkelmayr, W. C., Glynn, R. J. (2002). Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med*, 162(17)
- Awargal, R. (2008). The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in Chronic Kidney disease. *Kidney Int*, 73:1340-1342.
- Bataille, S., Brunet, P., Decourt, A., Bonnet, G., Loundou, A., Berland, Y., Habib, G., Vacher-Coponat. (2014). Pericarditis in uremic patients: serum albumin and size of pericardial effusion predict drainage necessity. *J Nephrol*, May 20. PMID:24863543.
- Barranco Hernández, Evangelina, (2016). Hemodiálisis en los ancianos. En: Magrans Bush, C., Barranco Hernández, E. *Hemodiálisis y enfermedad renal crónica*, cap. 24, pp. 378-383. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Chou, J. A., Streja, E., Nguyen, D. V., Rhee, C. M., Obi, Y., Inrig, J. K., et al. (2018). Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*, 33 149–159. 10.1093/ndt/gfx037.
- Guerra Bustillo, G. J. (2016). Complicaciones cardíacas en la hemodiálisis. En: Magrans Bush, C., Barranco Hernández, E. *Hemodiálisis y enfermedad renal crónica*, cap. 21, pp. 319-343. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Halimi, J. M. (2014). Impact of hemodialysis on dyspnea and lung function in end stage kidney disease patients. *Ann Cardiol Angiol*, (14)00071-7. Doi 10.1016/j.ancard.2014.05.009.
- Herzog, C. A. (2003). Cardiac arrests in diálisis patients: approaches to alter and abysmal outcome. *Kidney Int.*, 84 (5):197-200.
- Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., Barenbrock, M., Hohage, H., Kisters, K., Dietl, KH., Rahn, K. H. (2002). Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*, 106(15):1974-9.
- Julen Ocharán, Corcuera. (2015). Enfermedad renal crónica en diálisis. *Gaceta médica de Bilbao*, 112(4).199-208.
- Karmine, Z. (2008). Hipertensión. En: Daurgidas, J. T. *Manual de Diálisis*. 4ta ed. Barcelona: Editorial Wolters/Kluwer, pp. 503-517.
- Kandarian, A. S., Francis, G. S. (2006). Troponinas cardíacas y enfermedad renal crónica. *Kidney Int*, 2:66-68.
- Kazmi, W. H., Golbertson, D. T., Obrador, G. T., Guo, H., Pereira, B. J. (2005). Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis*, 6:887-896
- Lai S., Dimko, M., Galani, A, et al. (2015). Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail*, 37:254.
- Leehey, D. J., Cannon, J. P., Lentino, J. R. (2008). Infecciones. En: Daurgidas, J. T. *Manual de Diálisis*. 4ta ed. Barcelona: Editorial Wolters/Kluwer, pp. 537-565.
- Morfin, J. A., Fluck, R. J., Weinhandl, E. D., Kansal, S., Mc Cullough, P. A. (2016). Intensive Hemodialysis Treatment Complication and Tolerability. *Am J Kidney Dis*, 68(5sl):s43-s50.doi:10.1053/j.ajkd.2016.05-021.
- Ori, Y., Korzets, A., Katz, M., Erman, A., Weinstein, T., Malachi, T., Gafter, U. (2002) The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*, 40(4):745-52.
- Roberts, P. R., Zachariah, D., Morgan, J. M., Yue, A. M., Greenwood, E. F., Phillips, P. C., et al. (2017). Monitoring of arrhythmia and sudden death in a hemodialysis population: the CRASH-ILR study. *PLoS One* 12:e0188713. 10.1371/journal.pone.0188713.
- Sacher F., Jesel L., Borni-Duval, C., De Precigout, V., Lavainne, F., Bourdenx, J. P., et al. (2018). Cardiac rhythm disturbances in hemodialysis patients: early detection using an implantable loop recorder and correlation with biological and dialysis parameters. *JACC Clin. Electrophysiol*. 4 397–408. 10.1016/j.jacep.2017.08.002
- Savage, M. T., Ferro, C. J., Sassano, A., Tomson, C. R. (2002). The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 40(4):753-9.

- Wanic-Kossowska, M., Lehmann, P., Czekalski, S. (2002). Left ventricular hypertrophy in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn*, 107(6):539-46.
- Mokrzycki, M. H., Zhang, M., Cohen, H., Golestaneh, L., Laut, J. M., Rosenberg, S. O. (2006). Tunelled hemodialysis catheters bacteraemia: Risk Factors for bacteriemia Recurrence, infection complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 21:1024-31.
- Monaro, S., Stewart, G., Gullick, J. (2014). A 'lost life': coming to terms with haemodialysis. *J Clin Nurs*. May 9. doi: 10.1111/jocn.12577. [Epub ahead of print] PMID:24810661 [PubMed - as supplied by publisher MEDLINE er].
- Osterman, M. (2008). Cardiac arrests in hemodialysis patients: an ongoing challenge. *KidneyInt*, 73:907-908.
- Parekh, R. S., Plantige, L. C., Meoni, L. A. (2008). The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int*, 74:1335-1342.
- Palamidas, A. F., Gennimata, S. A., Karakontaki, F., Kaltsakas, G., Papantoniou, I., Koutsoukou, A., Milic-Emili, J., Vlahakos, DV., Koulouris, N. G. (2014). Incidental findings on cardiac computed tomography in incident hemodialysis patients: the predictors of arrhythmic and cardiovascular events in end-stage renal disease (PACE) *Study Biomed Res Int*: 212751. doi: 10.1155/2014/212751. Epub 2014 May 8. PMID:24895552 [PubMed in process] Free PMC Article.
- Poulikakos, D., Hnatkova, K. Skampardon, S., Darren, Green. (2019). Sudden Cardiac Death in Dialysis: Arrhythmic Mechanism and the value of Noninvasive Electrophysiology. *Front Physiol*, 10:144. doi:10-3389/fphys.00144.
- Remppis, A., Ritz, E. (2008). Cardiac problems in the dialysis patients beyonce coronary disease. *Sem Dial*, 21(4):319-25.
- Steven, F. (2008). Alteraciones hematológicas. En: Daurgidas J. T. *Manual de Diálisis*. 4ta ed. Barcelona. Editorial Wolters/Kluwer, pp. 145-167.
- Vargas, Herrera, R. (2005). Complicaciones durante el tratamiento con hemodiálisis. En: *Hemodiálisis Práctica*. Pabst Science Publishers, Lengerich, D-49525. pp. 221-228. ISBN 3-89967-197-X.
- Werner, D. E., Nicholls, A. J., Sarnack, M. J. (2008). Enfermedad cardiovascular. En: Daurgidas J. T. *Manual de Diálisis*. 4ta ed. Barcelona. Editorial Wolters/Kluwer, pp. 614-636.

PROCEDIMIENTOS DEPURADORES EXTRARRENALES

Dr. Juan Carlos Hernández San Blas

Antes de surgir la diálisis como tratamiento del fracaso renal se desarrollaron dos concepciones: La pérdida de la función renal determina, de alguna manera, la acumulación de sustancias, normalmente excretadas con la orina, en la sangre y otros fluidos del cuerpo, lo que contribuye o causa la enfermedad; estas sustancias deben ser eliminadas de la sangre y secundariamente de los tejidos por un proceso de difusión o diálisis.

La contaminación de la sangre por la orina fue descrita por Pierre Poirry en 1840. Definió la uremia como «orina en la sangre», más que urea, para posteriormente designar el estado de uremia en 1847. Muchas dificultades técnicas hubo que resolver desde que el genio inglés Thomas Graham (1805-1869), médico-químico, llamado el padre de la diálisis clínica, planteara las premisas de la difusión, la osmosis y la separación de sustancias cristaloides de coloides por medio de una membrana semipermeable (papel de escribir almidonado). Se descubrieron nuevas membranas como el celofán, se desarrolló la anticoagulación y se introdujo la heparina.

La creación del primer riñón artificial por Kolff en 1944 despertó, una vez conocido en el mundo, el interés tecnológico para rediseñar y mejorar los dializadores y las máquinas. Igualmente, desde las cánulas de vidrio, desechadas después de su uso, lo que agotaba el capital vascular, se introdujeron mejoras en la calidad del acceso vascular. A mediados de 1950 la insuficiencia renal crónica había quedado como una contraindicación para la diálisis. El *shunt* arteriovenoso de Quinto Scribner permite abrir el programa para la hemodiálisis en pacientes crónicos y, posteriormente, aparece en 1966 de forma sensacional un avance que torna obsoletos todos los anteriores, la fístula arteriovenosa de Cimino y Brescia, que abrió definitivamente el camino a la hemodiálisis periódica. Todos estos avances, junto a los de otras ciencias y los nuevos descubrimientos tecnológicos, hacen posible el diseño de equipos sofisticados, computarizados, con sistemas desarrollados de tratamiento de agua, control de la ultrafiltración, que confieren mayor seguridad al enfermo y hacen posible el desarrollo sostenido de la hemodiálisis (HD).

También la diálisis peritoneal (DP) ha tenido que vencer múltiples obstáculos desde que Wegner realizó los primeros experimentos con membrana peritoneal en 1877.

En Cuba el inicio de los métodos de depuración extracorpórea está vinculado con el tratamiento del paciente grave, (insuficiencia renal aguda, aborto séptico, transfusiones de sangre incompatible, así como el tratamiento del coma tóxico). En 1966 se establece la unidad dialítica de La Habana, donde se recibían pacientes de todas las provincias, a los que se les brindaban cuidados especiales; se considera el comienzo de la realización, de manera masiva, de los procedimientos de depuración extracorpórea en Cuba.

La terapia intensiva y la nefrología mantienen relaciones de trabajo muy estrechas; los procedimientos de depuración extrarrenal son técnicas frecuentes, lo que obliga al médico intensi-

vista a familiarizarse con ellas, conocer acerca de sus indicaciones y de su manejo, pues no están exentas de complicaciones, de esta forma se evita el agravamiento de la patología de base del enfermo. Es la razón por la que se ha considerado oportuno dedicar este capítulo a los procedimientos de depuración extrarrenal.

Tratamientos de depuración extracorpórea

Existen diferentes modalidades de tratamiento de depuración extracorpórea (TDE), se diferencian entre sí por el tiempo de duración (técnicas continuas o intermitentes) y el mecanismo utilizado (convección o difusión).

Tiempos de duración:

- Tratamientos intermitentes de depuración extrarrenal (TIDE). Incluyen la hemodiálisis convencional (HD) y la diálisis peritoneal (DP).
- Tratamientos continuos de depuración extrarrenal (TCDE). Incluyen la hemodiálisis continua arteriovenosa (HDCAV) o venovenosa (HDCVV), la hemofiltración continua arteriovenosa (HFCAV) o venovenosa (HFCVV), la hemodiafiltración continua arteriovenosa (HDFCAV) o venovenosa (HDFCVV), la ultrafiltración continua arteriovenosa (HFCAV) o venovenosa (HFCVV).

Existen además un grupo de técnicas más sofisticadas dirigidas a tratar problemas específicos como la diálisis con albumina para tratar el fallo hepático o las técnicas que se basan en la absorción de moléculas para el tratamiento de la sepsis.

Los métodos continuos arteriovenosos han sido desplazados por los venovenosos en los lugares donde la técnica está disponible. Esto se debe a las ventajas que muestran estos últimos, con ellos se evitan los riesgos que implica la punción arterial al usar una sola punción vascular venosa que permite un flujo de sangre constante a través de una bomba, lo que disminuye la coagulación del circuito y evita la sobrecarga de trabajo adicional que los métodos arteriovenosos le imponen al corazón, además, el método usa una trampa de aire que evita la aparición de émbolos gaseosos y permite la movilización del paciente.

Indicación del procedimiento depurador extrarrenal

Los factores más importantes que hay que tener en cuenta para la indicación del tratamiento sustitutivo renal en la lesión renal aguda, ya sea de una diálisis intermitente o de terapias continuas son:

- El momento de iniciar la terapia.
- La elección de la modalidad.
- El tipo de membrana a utilizar.
- La prescripción y la administración de la dosis de diálisis.

La diálisis se practica como procedimiento, tanto en la forma de fallo renal agudo como en el crónico y sus indicaciones no difieren de forma general entre una y otra forma, las principales diferencias se dan en el tipo de paciente tratado, sobre todo en el paciente con lesión renal aguda que se asocia a síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), donde las indicaciones, en muchas ocasiones, están más encaminadas a una terapia de sostén en el seno del síndrome de disfunción múltiple de órganos que realmente a la necesidad de sustitución renal, como sucede en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada. Su uso en el fallo renal agudo no está

restringido solo a la insuficiencia renal. Aunque de forma general las técnicas de depuración se conocen como técnicas extrarrenales es cada vez mayor el número de indicaciones “no renales”, forman parte del tratamiento de la sepsis o de la insuficiencia respiratoria del adulto, y se utiliza como técnica de soporte renal más que de remplazo.

Existen situaciones clínicas y de laboratorio, descritas desde 1998 por Bellomo y Ronco, en las que la depuración extracorpórea está claramente indicada y no existe prácticamente discusión en cuanto a ellas.

Situaciones clínicas con indicación de diálisis:

- Utilización de los líquidos:
 - Pacientes con oliguria <200 mL/12 h.
 - Pacientes con anuria <50 mL/12 h.
 - Cuadros de expansión de volumen.
 - Necesidad de un aporte elevado de nutrición.
 - Edema pulmonar.
 - Otras situaciones de sobrecarga hidrosalina.
- Problemas del medio interno
 - Hiperpotasemia ([K] >6,5 mEq/L).
 - Disnatremia severa (>160 o <115 mol/L) rebelde a tratamiento médico.
 - Acidosis metabólica grave (pH <7,2).
 - Azoemia (urea >30 mmol/L).
- Aparición de alteraciones clínicas secundarias a la uremia
 - Miopatía, polineuritis, encefalopatía, pericarditis.
 - Estados hipercatabólicos, hipertermia y sobredosis de drogas (coma tóxico).

Existen otras situaciones en las que el momento para el inicio del tratamiento es motivo de controversia. Teniendo en cuenta que la mortalidad por lesión renal aguda sigue siendo elevada, existen grupos que ponderan la posibilidad de que el inicio precoz tenga un efecto positivo sobre la evolución de la función renal y del enfermo en general. Se cree que un breve episodio de lesión renal aguda puede contribuir, a largo plazo, a provocar una disfunción orgánica permanente e incrementar la morbimortalidad. Estos grupos abogan por un cambio de paradigma en la prescripción del soporte renal externo, indican las terapias de depuración extracorpórea no solo como sostén del fallo renal agudo sino como tratamiento que facilite la recuperación y mejore el pronóstico del enfermo. Es de suma importancia definir de forma temprana la lesión renal aguda, pues a pesar de que desde el año 2004 surge la clasificación de RIFLE, luego modificada en el año 2007 por el grupo AKI Network, que significó un avance en la forma de tratar la lesión renal aguda, ambas definiciones presentan limitaciones en el juicio sobre el uso del volumen urinario y de la creatinina sérica como marcadores de lesión, pues las modificaciones de sus valores aparecen mucho después de existir el daño molecular renal. Es por esta razón que otros grupos proponen que se incorporen marcadores de lesión renal más específicos, a ambas clasificaciones, que permitan la implantación temprana de las TRR. Dentro de estos marcadores se destacan, la lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos, la interleucina 18, la molécula de lesión renal (KIM-1), la cistatina C y otros.

Sin embargo, otros resultados no concuerdan con tales consideraciones, como los obtenidos centrándose en el tiempo de inicio de la TRR y su respuesta clínica. En esta ocasión se usaron estadísticas del estudio (BEST Kidney), un estudio observacional que incluía los enfermos críticos con lesión renal aguda de 54 unidades de cuidados intensivos a través de 53 países. Se compararon las respuestas de los pacientes en los que se comenzó la diálisis de forma temprana con aquellos en que se inició tardíamente y no se evidenciaron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos. Muchos piensan que es un error comenzar diálisis precoz en casos de insuficiencia renal aguda de tipo prerrenal o posrenal, si todavía no ha provocado una lesión renal aguda.

El inicio del tratamiento depurador extracorpóreo en los enfermos con enfermedad renal crónica terminal no está exento de discusión, pues está marcado por una combinación entre pruebas de laboratorio que determinan la disminución de la función renal y la aparición de sintomatología urémica. La diversidad de síntomas y la falta de una medición de laboratorio simple que pueda predecir la toxicidad urémica, conduce a un estado de incertidumbre en cuanto al momento inicial adecuado para la diálisis. La mayoría de los autores, para llegar a la decisión de iniciar el tratamiento, consideran más importante los síntomas que los datos de laboratorio. Aun así, existen diferentes puntos de vista, los que abogan por un inicio precoz del TRR en pacientes que están próximo a un índice de filtración glomerular de 15 mL/min para el diabético y a 10 mL/min para el paciente no diabético, y otros grupos, como la sociedad canadiense de nefrología, que prefieren retardar la diálisis hasta filtrados próximos a 6 mL/min, dándole una mayor importancia a la aparición de los síntomas urémicos.

El coma tóxico es una indicación importante para el procedimiento de depuración extrarenal de forma aguda; aun en presencia de una función renal normal se debe considerar el uso de diálisis si la eliminación rápida del fármaco mejora la supervivencia. Hay que tener en cuenta las características del fármaco o toxico a depurar pues, aunque la hemodiálisis es un método que confiere la ventaja de, además de aclarar el toxico, corregir las alteraciones del medio interno que pudieran asociarse, solo se eliminan fácilmente aquellos tóxicos con peso molecular pequeño, hidrosolubles y con poco poder de unión con las proteínas (etanol, metanol, etilenglicol, litio y salicilatos). Aquellos de peso molecular alto o unido a las proteínas se eliminan deficientemente mediante la hemodiálisis, por lo que se debe emplear otra técnica que pueda removerlos, como la hemocarboperfusión, que logra absorberlos y aclararlos del plasma. Las técnicas continuas de depuración extrarenal más usadas son la hemodiálisis, la hemofiltración y la hemoperfusión, pues otras como la diálisis peritoneal o la plasmaféresis tienen menor aclaramiento y por tanto son menos utilizadas.

Indicación para hemodiálisis o hemoperfusión de drogas o toxinas

Aunque todos estos procedimientos de depuración son efectivos, no dejan de ser caros y potencialmente riesgosos para el enfermo. Teniendo en cuenta que no todos los enfermos con intoxicaciones exógenas los necesitan para la eliminación del tóxico.

Algunos criterios para determinar cuáles pacientes serán sometidos a terapia de depuración extracorpórea:

- Intoxicación severa con disminución de las funciones vitales. Pacientes en coma profundo con inestabilidad hemodinámica y necesidad de ventilación mecánica. Constituye el criterio aislado más importante para iniciar la terapias de depuración extracorpórea.
- La ingestión y absorción de una dosis letal. Es difícil determinar con exactitud la cantidad ingerida y mucho menos la absorbida sin la determinación de los niveles sanguíneos de la droga, aunque a veces se puede determinar de forma aproximada, basados en el interrogatorio.
- Un nivel sanguíneo potencialmente letal.
- Trastornos de la ruta normal de excreción.
- El compuesto ingerido se metaboliza para formar una sustancia tóxica. Por ejemplo, el metanol, los principales síntomas de la intoxicación se deben a sus metabolitos mayores, el formaldehído y el ácido fórmico; o la intoxicación por etilenglicol, sus principales síntomas son provocados por la lesión de órganos vitales debido a la precipitación de su principal metabolito, el ácido oxálico.
- Un progresivo deterioro clínico a pesar de un adecuado tratamiento de sostén.
- Coma prolongado.

- Presencia de una enfermedad asociada que aumente los riesgos de coma prolongado (pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares, pulmonares o diabéticos).
- Aparición de una complicación grave que amenace la vida del paciente, neumonías, neumotórax, sepsis.
- Envenenamiento con agentes de toxicidad retardada (acetaminofén, metanol).
- Las sobredosis múltiples.
- La ingestión de drogas que retardan el metabolismo de otros agentes ingeridos.

Además de estos criterios se debe conocer:

- El volumen de distribución del medicamento y su grado de unión a las proteínas plasmáticas para elegir la técnica a emplear.
- La membrana de diálisis a utilizar debe ser libremente permeable a la forma circulante del medicamento, o ser capaz de adsorberla, como el carbón activado.
- La cantidad removida debe ser significativa en relación con su aclaramiento hepático o renal.

Elección de la técnica de depuración extrarrenal

Los tratamientos de depuración extracorpórea son necesarios para tratar la insuficiencia renal, tanto la crónica terminal (IRCT), como la lesión renal aguda, también se usan en pacientes con coma tóxico, fallo hepático, disfunción múltiple de órganos, y alteraciones hidroelectrolíticas.

Independientemente de la técnica seleccionada, no existe ninguna que sea capaz de sustituir al riñón totalmente, pero si, de reemplazar, al menos parcialmente, a tres funciones principales: la eliminación de fluidos, la remoción de solutos y el aporte de bicarbonato para corregir la acidosis metabólica.

La elección del modo de tratamiento sustitutivo debe ser individualizada, pues todas las técnicas existentes muestran ventajas y desventajas. Dentro de los métodos intermitentes, debido a que es difícil poder hacer estudios comparativos entre la hemodiálisis y la diálisis peritoneal de forma aleatoria y por largo periodo de tiempo por razones éticas o logísticas, se encuentran una gran disparidad de resultados, favorables en unas ocasiones a la diálisis peritoneal y en otras a la hemodiálisis, sin diferencias en el resto.

Los métodos intermitentes de tratamiento fueron ampliamente extendidos en la década de 1960, manteniéndose como única modalidad durante muchos años, pero no estaban exentos de limitaciones, como la inestabilidad hemodinámica en la HD, así como la cirugía abdominal y la dificultad ventilatoria en la DP. Estas limitaciones impulsaron la búsqueda de soluciones que luego hicieron posible el desarrollo de las Técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE), descritas por primera vez por Kramer en 1977. Las técnicas continuas de depuración extrarrenal eran mejor toleradas desde el punto de vista hemodinámico y evitaban la ganancia exagerada de peso interdialisis debido a la continua regulación de los fluidos. A pesar de estas ventajas, su aplicación no fue ampliamente aceptada, pues se desarrollaron estudios en los que se obtuvieron resultados contradictorios relacionados con el costo beneficio. Un estudio realizado en los EUA, en el año 1996, demostraba que su uso era mayor en países europeos, aunque con variaciones entre los diferentes centros, predominaba sin embargo en países como Australia y, por otra parte, en países como Estados Unidos tenían una demanda menor del 20 % de los pacientes con lesión renal aguda. Estudios posteriores realizados en países como España mostraron que aproximadamente en el 80 % de los pacientes con lesión renal aguda que recibieron tratamiento de depuración extracorpórea se usaron técnicas continuas, en el 17 % se usó hemodiálisis inter-

mitente y en tan solo el 3 % la diálisis peritoneal, quedando su uso reservado fundamentalmente para edades pediátricas.

Aunque de forma general se acepta que los métodos continuos son la mejor opción para los pacientes con insuficiencia renal e inestabilidad hemodinámica y que la hemofiltración confiere ventajas adicionales en los pacientes con sepsis u otros síndromes de respuesta inflamatoria sistémica debido a la remoción de los mediadores inflamatorios, existen múltiples estudios comparativos entre ambas técnicas (continuas o intermitentes) de depuración extrarrenal. Los estudios, de forma general, no arrojan diferencia significativa en cuanto a mortalidad o recuperación de la función renal, y varios problemas clínicos continúan sin respuesta, como el del tiempo para comenzar el tratamiento; tampoco está demostrado el supuesto papel beneficioso de los altos volúmenes de hemofiltración contra volúmenes más bajos en la sepsis, pues investigaciones realizadas no demuestran evidencias de superioridad en cuanto a supervivencia entre ambos.

Se concluye entonces que, los tratamientos de depuración extracorpórea, tanto intermitentes como continuos, constituyen formas complementarias de tratamiento, por lo que en la elección de la técnica hay que tener en cuenta que deben ser aplicados en el contexto clínico individualizado del paciente (causa de lesión renal aguda, estabilidad hemodinámica, estado de coagulación, cirugía abdominal reciente, acceso vascular adecuado, necesidades, experiencia local y disponibilidad de la técnica acorde a los factores logísticos de cada hospital) y evitar tratamientos agresivos que puedan empeorar la enfermedad de base del enfermo.

Elección de la membrana

Entrar en detalles sobre la evolución y desarrollo de los diferentes tipos de membrana escapa de los objetivos de este libro, por lo que solo se darán pequeños detalles técnicos. La selección de las membranas de diálisis tiene interés pronóstico en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. El uso de membranas biocompatibles como polimetilmetacrilato o polisulfona parece reducir la incidencia de infecciones y mejorar el pronóstico. Hasta el momento solo dos familias de membranas satisfacen estas características, con excepción de su costo, la polisulfona y la poliamida.

La elección de la membrana ideal incluye:

- Biocompatibilidad.
 - No trombogénica.
 - No activadora del complemento.
 - No inductora de inflamación crónica.
 - Sin alteración de la respuesta inmune.
 - No alérgica.
- Dotadas de diferentes permeabilidades hidráulicas.
- Considerable resistencia.
- Difusión excelente.
- Gran capacidad de adsorción.
- Integridad frente a la acción de todas las sustancias químicas y los agentes esterilizantes utilizados en los protocolos de hemodiálisis, incluido el vapor (debe soportar temperaturas mayores de 121 °C).
- Bajo costo.

Las membranas de diálisis se fabrican con una gran variedad de materiales, aunque todas tienen una estructura polimérica por repetición en cadena del compuesto molecular de base.

Según su origen pueden ser derivadas de la celulosa (origen natural) o de origen sintético. La subclasificación viene determinada por las modificaciones de la propia celulosa en las de origen natural, y en función del proceso de hidrofiliación en las de origen sintético.

Las membranas según su origen se clasifican en naturales y sintéticas.

Naturales (celulósico):

- Celulosa regenerada:
 - Cuprophan.
 - Cuproamónio de rayón.
 - Bioflux.
 - Éster saponificado de celulosa.
- Celulosa modificada:
 - Celulosa acetilada. Acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa.
 - Celulosa modificada con DEAE (hemophan).
 - Celulosa modificada sintéticamente (CMS).
 - Celulosa injertada con polietilenglicol (PEG).
 - Celulosa modificada con vitamina E (Excerbane®).

Sintéticas:

- Copolímeros hidrofiliados:
 - Poliacrilonitrilo PAN AN 69 y AN 69ST.
 - Poliacrilonitrilo PAN DX.
 - Poliacrilonitrilo SPAN.
 - Polimetilmetacrilato (PMMA).
 - Policarbonato (Gambrane).
- Copolímeros hidrofobohidrófilos (por mezcla):
 - Polisulfona (PS) (Fresenius polysulfone, helixone, APS, toraysulfone).
 - Poliariletersulfona (abreviado, *polietersulfona*) (PES (Diapes, purema, polyamix, arylane).
 - Polyester polymer alloy (PEPA).
 - Polyamide STM.
 - Poliamida (PA).
- Copolímeros hidrófilos por naturaleza:
 - Etilenoalcohol vinílico (EVAL EVAL C, EVAL D, EVAL m).

Es necesario que el intensivista conozca las características de las membranas con que sus pacientes reciben los procedimientos depuradores, sin que necesariamente tengan que conocer las características de todas las membranas existentes.

Clasificación de las membranas según su estructura:

- Simétricas. Homogéneas en todo su espesor. Las prestaciones de la membrana son inversamente proporcionales a su grosor (hasta 5 μm).
- Asimétricas. Tienen una capa interna de espesor muy reducido (<1 μm), dotada de una determinada porosidad que condiciona su permeabilidad, mientras que en el resto de la membrana el grosor actúa principalmente como soporte, aunque puede tener algún papel en la capacidad de retención de toxinas bacterianas y en la adhesión de proteínas. La porción que actúa de soporte puede tener a su vez distintas conformaciones.

Cada dializador posee una variante de las membranas descritas y por consiguiente se pueden presentar reacciones, durante la hemodiálisis, según sea la membrana que utiliza (Tabla 168.1).

Tabla 168.1. Clasificación y características de las reacciones al dializador

	Reacciones tipo A	Reacciones tipo B
Incidencia	5/100 000 dializadores vendidos	3,5/100 diálisis
Inicio	En los primeros 5 min y hasta los 30 min	Primeros 60 min
Manifestaciones	Hipotensión, disnea, quemazón, sensación de calor, urticaria, prurito, rinorrea, lagrimeo, calambres abdominales	Dolor en espalda o en el pecho
Gravedad	Moderada o grave	Leve.
Etiología	Óxido de etileno, IECA, bradikina, acetato, dializador contaminado, heparina, otros.	¿Activación del complemento?
Tratamiento	Detener la diálisis, no retornar la sangre, adrenalina, esteroides, antihistamínicos	Continuar con la diálisis, ningún tratamiento específico
Prevención	Depende de la etiología. Cebarr bien el dializador, cambiar el dializador esterilizado con óxido de etileno por otro esterilizado con radiación gamma o vapor	Poner al paciente en un programa de reutilización

Diálisis

Existen múltiples estudios que demuestran que la dosis óptima de diálisis en el paciente crítico es controversial. Dentro del rango de las dosis habitualmente usadas, su incremento no se corresponde con una reducción de la mortalidad, la mejoría en la recuperación de la función renal o cambios en la aparición del fallo en otros órganos, en comparación con dosis de diálisis de menor intensidad. Estos resultados se observan tanto en pacientes hemodinámicamente estables y que son tratados con HDI, con KT/V de urea de 1,2 o 1,4 por tratamiento, como en aquellos con hemodinamia inestable a los que se les brinda un soporte continuo con dosis de 20mL/kg/h en el efluente. Lo que no significa que no tenga importancia en el tratamiento de la lesión renal aguda y que haya pacientes con complicaciones como los hipercatabólicos, la hiperpotasemia o acidosis metabólicas extremas, que necesitan que se le individualice e intensifique el TRR.

Principios biofísicos

La diálisis es un proceso de intercambio a través de una membrana semipermeable entre dos compartimientos, la sangre y la solución dializante, está regido por gradientes de concentración (difusión) o de presión hidrostática (convección) individualmente o asociados entre sí, por lo que resulta determinante el papel de la membrana como elemento de separación y de transporte selectivo de solutos.

Difusión. Proceso mediante el cual pasan moléculas desde las zonas de mayor concentración a las de menor concentración, movimiento que se realiza de forma aleatoria y que da lugar al establecimiento de un equilibrio entre ambos compartimientos. Además de la concentración de un soluto en cuestión, el proceso está influenciado por otros factores como

la temperatura del solvente, el área de la membrana y su grosor, así como el coeficiente de difusividad del soluto.

Convección. El líquido se desplaza debido a la presión ejercida de un lado de la membrana y depende del coeficiente de permeabilidad hidráulica de ella o del coeficiente de ultrafiltración multiplicado por la presión transmembrana, la que es igual a la presión hidrostática de la sangre menos la presión hidrostática del líquido de diálisis y la presión oncótica de la sangre.

La ósmosis es el movimiento de agua que tiende a equilibrar el gradiente osmótico. Durante la hemodiálisis o hemofiltración (HF) no hay ósmosis, puesto que el paso de agua a través de la membrana se produce por presión. La técnica que emplea la ósmosis como mecanismo de eliminación de agua es la diálisis peritoneal.

Adsorción. Se define como la unión de las moléculas de un soluto a la superficie sólida de una membrana. Además de la difusión y de la convección, la adsorción de un soluto en la membrana de diálisis representa una tercera forma de transporte de masas, pero, a diferencia de la convección y de la difusión, la adsorción tiende a ser específica para cada soluto y es relativamente independiente de su concentración. El transporte de masas por adsorción depende de la afinidad química entre el soluto y la membrana, así como de la capacidad adsorptiva de su superficie. La adsorción de algunos solutos por la membrana puede representar el mecanismo predominante del aclaramiento de dichos solutos. Algunos tipos de membranas (sintéticas o adsorbentes) pueden tener en su superficie zonas de adsorción cargadas eléctricamente, lo que facilita la adsorción de determinados solutos, principalmente los péptidos con carga eléctrica. La posibilidad de eliminación de citocinas y de determinadas toxinas por mecanismo adsorptivo ha sido preconizado como tratamiento potencial en el *shock séptico*.

Hemodiálisis

Dentro de los tratamientos de depuración extrarrenales, la hemodiálisis constituye la modalidad más usada en el mundo como tratamiento, encontrándose indicada prácticamente en todos los pacientes que padecen ERCT y lesión renal aguda. En la actualidad sus contraindicaciones son pocas, quedan reducidas a la no existencia de un acceso vascular o a la intolerancia a la circulación extracorpórea.

Anticoagulación. Tanto la hemodiálisis como las técnicas continuas precisan un circuito extracorpóreo de sangre y, por tanto, algún sistema de anticoagulación para evitar la trombosis.

La exposición de la sangre al circuito extracorpóreo induce una serie de cambios a nivel enzimático en el plasma que dan lugar a:

- Activación del sistema del complemento.
- Activación plaquetaria.
- Activación, vía intrínseca y extrínseca, de la coagulación.
- Activación del sistema fibrinolítico.

Es su coagulación uno de los factores que más influye en la eficacia del dializador. Por esto es importante asegurar una correcta anticoagulación para asegurar la permeabilidad de las fibras del filtro de diálisis y todo el circuito extracorpóreo. Sin embargo, en los pacientes con sangrado activo o riesgo de sangramiento, se hace necesario utilizar métodos alternativos y evitar la anticoagulación sistémica.

Los filtros y circuitos extracorpóreos se coagulan porque al contacto de la sangre con ellos se activan dos mecanismos que intervienen en la formación de los trombos:

- Mecanismo intrínseco de la coagulación. Se inicia con los factores de activación de contacto y conduce, mediante la amplificación de una serie de reacciones enzimáticas, a la producción de trombina y coágulos de fibrina.
- Sistema extrínseco. Adhesión y activación plaquetaria, inicio de la cascada de la coagulación.

No existe ningún método totalmente satisfactorio para prevenir la coagulación en los circuitos de hemodiálisis, la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular continúan siendo las mejores opciones terapéuticas para hacerlo.

En situaciones en que se precisa evitar o minimizar el riesgo de sangrado se usan variantes como la disminución o dosis bajas de heparina o anticoagulación mínima, no utilizar heparina o anticoagulación regional con citrato, prostaciclina o heparina-protamina.

Las dos formas habituales de anticoagulación son la heparinización continua mediante bomba infusora y la heparinización intermitente.

La respuesta a la heparina se monitorea mediante:

- El tiempo de coagulación activado (TCA).
- El tiempo parcial de tromboplastina en sangre total (TPT).
- El tiempo de coagulación de Lee-White.

El tiempo de coagulación activado es una técnica relativamente sencilla, rápida y muy fácil de reproducir. El tiempo parcial de tromboplastina en sangre total es altamente sensible, preciso, económico y realizable en la cabecera del enfermo. El tiempo de coagulación de Lee-White es un método menos apropiado porque consume mucho tiempo y es muy poco reproducible de una medición a otra.

La heparinización general con dosis convencionales se utiliza en todos los pacientes estables que no presentan riesgos de sangramiento y su objetivo es prolongar el tiempo de coagulación activado hasta el 80 % por encima del valor basal.

El procedimiento para el método de infusión continua, pautado de forma universal es:

- Cebado de líneas con suero salino heparinizado.
- Dosis inicial: 2500-5000 U o 50 U/kg.
- Mantenimiento: perfusión de 1000-1500 U/h hasta 15-60 min antes de finalizar la diálisis.

En el método de administración intermitente se inyectan inicialmente 4000 U de heparina, se chequea el tiempo de coagulación activado cada 1 h y se repiten las dosis que sean necesarias para mantenerlo en un valor del 50 % por encima del basal.

La heparinización mínima consiste en disminuir la dosis total administrada en aproximadamente el 50 % de la dosis habitual, se administran 1000 U al comienzo de la sesión y el resto en administración continua, la que puede suspenderse unos minutos antes de acabar la sesión; en los pacientes con riesgo de sangrado puede darse una dosis adicional de protamina, una vez terminada la hemodiálisis. El objetivo es mantener el tiempo de coagulación activado en un valor del 40 % por encima del valor basal; se mide a los 15 y a los 60 min y se hacen los ajustes necesarios en las dosis para mantener el nivel de anticoagulación establecido.

La heparinización regional con heparina es más complicada, se agregan cantidades medidas de sulfato de protamina al retorno de sangre venosa para neutralizar la heparina; su uso es muy limitado dado las complejidades y las complicaciones que puede desencadenar por el llamado fenómeno de rebote, el que puede producirse unas horas después de acabar la sesión de hemodiálisis, ya que a las 2-4 h de haberse acabado la infusión de heparina y protamina, se produce en el retículo endotelial la rotura del complejo heparina-protamina y la reparación en la sangre del efecto anticoagulante de la primera.

Para la anticoagulación, en las técnicas continuas de depuración extrarrenales, es necesario:

- Dosis bajas de HNF administradas en la línea arterial. Es el método más utilizado, de 1000 a 2000 U de inicio, seguidas de perfusión de 300-400 U a la hora.
- Reducción de la dosis si hay CID o trombopenia. Se contraindica si hay alto riesgo de sangrado.
- La utilización frecuente de HBPM, conlleva a una menor incidencia de trombopenia, menor acción hemorrágica ligada a un cociente anti-Xa/anti-IIa superior a 1. Tiene un efecto anti-trombótico constante y un menor consumo de antitrombina-III. Todo ello hace que sea de elección en pacientes con riesgo de sangrado.

- Utilización de prostaciclina o su análogo sintético el epoprostenol. Ha sido descrita con éxito tanto en pacientes con técnicas continuas de depuración como en pacientes en los que se han utilizado, de forma mantenida, técnicas de diálisis de baja eficiencia.
- Anticoagulación con citrato. Se desaconseja por su complejidad, monitorización y complicaciones. No tiene ventajas respecto a una heparinización mínima.
- Es obligado descartar un déficit de antitrombina-III, no infrecuente en pacientes críticos que muestran resistencia a la heparina o coagulaciones repetidas del filtro de causa no mecánica.
- Membranas con superficies no trombogénicas y biocompatibles.
- Reinfusión de líquido prefiltro cuando se utilicen técnicas convectivas de hemodiafiltración venovenosa continua.

Accesos vasculares. Esta posibilidad hizo viable la era de la hemodiálisis periódica. El envejecimiento poblacional, también en la hemodiálisis, dificulta la obtención de un acceso permanente debido a la patología vascular asociada a los enfermos de edad avanzada, lo que ha obligado a la búsqueda de soluciones como la implantación de catéteres permanentes que crean otros problemas como las infecciones por gérmenes contaminantes.

La necesidad del acceso vascular para el tratamiento de depuración extracorpórea en la insuficiencia renal puede ser temporal o permanente. Los accesos permanentes se emplean en los pacientes crónicos y escapan de los objetivos de este capítulo.

Los accesos temporales son usados en los enfermos con lesión renal aguda o en aquellos que presentan ERCT que esperan la maduración de una fístula arteriovenosa, o en los que son tributarios de tratamiento hemodialítico de urgencia y no tienen acceso vascular, así como en los pacientes con coma tóxico que necesitan de tratamiento de depuración extracorpórea.

Los catéteres utilizados para el acceso vascular pueden ser de simple o de doble luz y pueden implantarse en diferentes sitios:

- Vena femoral. Fácil inserción, pero con el inconveniente de un mayor riesgo de infección y trombosis venosa profunda.
- Vena subclavia. Cómoda para el paciente, pero tiene inconvenientes de complicaciones como: neumotórax, hemotórax, daño del plexo braquial
- Vena yugular interna. Su principal inconveniente radica en la incomodidad para la movilidad del cuello del paciente y la dificultad para fijar el catéter en la piel de esta zona.

La implantación de estos catéteres puede traer aparejada algunas complicaciones:

- Flujo inadecuado: Torcedura, mala posición, trombosis en el catéter, oclusión de la vena (trombosis, estenosis).
- Lesiones traumáticas: Lesión vascular, hematomas, hemotórax, hematoma mediastínico, taponamiento cardíaco, neumotorax.
- Infecciones: Infección del orificio de entrada, bacteriemias, etc.
- Otras: Edema asociado en el brazo, dolor, lesión del plexo braquial.

Prescripción. Para la prescripción de una hemodiálisis se debe tener en cuenta que esta debe ser individualizada, pues los pacientes son diferentes, como también lo es el contexto clínico que lo lleva a necesitarla. También se deben valorar detalles técnicos como el tiempo de duración, el tipo de filtro a utilizar, el flujo de sangre y dializado, los objetivos de la ultrafiltración, la temperatura de la solución de diálisis y su composición, así como el tipo y la dosis de anticoagulación a emplear.

Durante la primera y la segunda sesión a realizar, sobre todo en los pacientes con nitrógeno ureico muy elevado se debe reducir la dosis-diálisis, limitando tanto el tiempo como la velocidad del flujo sanguíneo, de forma tal que la tasa de reducción de urea no sea mayor del 40 %. De esta

forma se evita la aparición del síndrome de desequilibrio de la diálisis, una grave complicación de tipo neurológica que se caracteriza por trastornos del nivel de conciencia, y que puede transitar desde la obnubilación hasta las convulsiones o el coma. Su aparición se evita, de forma práctica, con un flujo <3 veces el peso en kg y un tiempo <2 h. Si fuera necesario prolongar la sesión a causa de la eliminación de volumen, esta se debe hacer desconectando el dializador de la solución de diálisis y realizar ultrafiltración aislada. Ya a partir de la segunda sesión se puede incrementar el tiempo de diálisis según lo requerido por el paciente. Es difícil proporcionar una dosis diálisis de 1,2-1,3 (KT/V), similar a los enfermos con enfermedad renal crónica. En los pacientes con lesión renal aguda, debido a las situaciones que se dan en estos pacientes —como la recirculación del acceso vascular, sobre todo en el catéter femoral por bajo flujo venoso pericatóter, las infusiones intravenosas que diluyen el nivel de urea en la sangre, la inestabilidad hemodinámica que obliga a enlentecer el flujo o detener la diálisis— se ha popularizado la diálisis de baja eficacia sostenida, la que utiliza sesiones diarias de 6-12 h con bajos flujos sanguíneos y del líquido de diálisis, sobre todo en pacientes hipercatabólicos.

La elección del líquido de diálisis es otro aspecto a considerar. Lo habitual es enfrentar a enfermos con acidosis metabólica, para lo que se requieren líquidos de diálisis estándar con altos niveles de bicarbonato, sin embargo, se debe tener en cuenta que hay enfermos con lesión renal aguda que por diversos motivos (disminución de la ingesta proteica, diálisis intensiva, vómitos, aspiración nasogástrica), pueden cursar con alcalosis metabólica, o alcalosis de tipo respiratorio, secundaria a enfermedades pulmonares, fallo hepático y otras. En ellos el uso de una solución de diálisis estándar para enfermos con enfermedad renal crónica puede ser perjudicial, por lo que se deben modificar las concentraciones e individualizarlas. También se deben vigilar las concentraciones de potasio pues, aunque lo frecuente es la hiperpotasemia, se dan también situaciones en las que las concentraciones están bajas o próximas a su límite inferior y el uso de soluciones con bajo nivel de potasio pone al paciente en peligro de hipopotasemia con las consecuencias clínicas que de ella se derivan. En resumen, se deben vigilar los niveles plasmáticos de todos los electrolitos (sodio, magnesio, calcio, fósforo) e incluso la glucemia, para de esta forma adecuar el líquido de diálisis en el contexto clínico del enfermo.

Las complicaciones de la hemodiálisis se describen en el capítulo 167 de esta sección.

Hemoperfusión

La hemoperfusión es la técnica depuradora en la cual se pone en contacto la sangre con un material absorbente utilizando los mismos recursos de la hemodiálisis. La familiaridad del nefrólogo con esta técnica hace que con frecuencia sea llamado para su aplicación en casos de intoxicaciones exógenas.

El proceso de absorción a un solvente se basa en interacciones específicas entre el soluto y el solvente en el que participan la composición química, la forma molecular y la carga, así como la solubilidad en agua o en lípidos. Actualmente existen absorbentes en formas de columnas o cartuchos para tratar intoxicaciones medicamentosas, contienen carbón activado o amberlita XAD-4, esta última es una resina hidrófoba no polar con gran afinidad para muchos fármacos liposolubles como los barbitúricos. El origen del carbón y su proceso de activación varían según el fabricante y la forma de presentación. Las fuentes de carbón son tan variadas como las de hueso de melocotón, malezas, cáscara de cocos y carbón. Las formas de presentación más simples son columnas o cartuchos que contienen 200-400 g, partículas de carbón activado en fibras sólidas de material celulósico o en suspensión entre membranas de diálisis sobre la que circula la sangre.

El volumen de distribución (teóricamente se refiere al volumen con que se distribuye la sustancia tóxica en el organismo) constituye un aspecto importante a considerar, en particular cuando es alto, lo que obliga a tratamientos intensivos para poder depurar.

Material necesario:

- Acceso vascular. Debe ser transitorio y preferiblemente con catéteres de hemodiálisis de simple o doble luz.
- Cartucho de hemoperfusión. Pudiera ser de carbono o resina hidrófoba.
- Heparina. Usualmente se administran 5000 U al inicio y se continua con heparinización en infusión de 10 U/kg/h, se monitoriza con el tiempo de coagulación, activado, llevándolo al 180 % del valor basal.

Duración. Durante la hemoperfusión, generalmente se lleva el cartucho a 3½ h. Varios autores señalan que un tiempo superior a las 3 h no es necesario, pues se considera que en este tiempo el cartucho debe estar saturado.

Procedimiento. Se coloca el cartucho de hemoperfusión en posición vertical con la parte arterial hacia abajo, se pasan 1000 mL de dextrosa al 5 %, con un flujo de 150 mL. El objetivo es saturar el cartucho de glucosa y evitar hipoglicemias por absorción del torrente sanguíneo, posteriormente se continúa lavando con solución salina al 0,9 %, heparinizado con 5000 U, al finalizar se para la bomba y se acopla la rama arterial y venosa a los catéteres vasculares para iniciar el procedimiento con un flujo de 250-300 mL/min.

Complicaciones:

- Relacionadas con el acceso vascular:
 - Hematoma.
 - Neumotórax.
 - Sangramiento retroperitoneal.
- Relacionadas con el procedimiento:
 - Hipotensión.
 - Disminución de las plaquetas.
 - Reacciones de hipersensibilidad a la sustancia esterilizante del cartucho.
- Relacionada con la anticoagulación:
 - Sangramiento.

Medicamentos de indicación efectiva:

- Acetaminofen.
- Ácido acetilsalicílico.
- Barbitúricos.
- Cloramfenicol.
- Digitoxina y digoxina.
- Glutetimida.
- Meprobamato.
- Metrotrexate.
- Toxina porna-hongos (*Amanita phalloides*).
- Paracetamol.
- Paraquat.
- Fenitoina.
- Teofilina.

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal ha sido desplazada en países desarrollados por otras modalidades como las técnicas continuas, las que se adaptan muy bien a las características de los pacientes críticos que precisan de depuración extrarrenal, quedando reservada para el ámbito pediátrico; pero es sin duda una opción para este tipo de enfermos en lugares donde, por razones económi-

cas o de otra índole, no se cuenta con la posibilidad de realizar técnicas continuas de depuración extracorpórea o hemodiálisis convencional.

Es una técnica que tiene como ventajas la de ser simple, no necesitar de acceso vascular, no requerir anticoagulación, lo que permite ser usada sin dificultad en el paciente con riesgo de sangramiento, y es biocompatible y útil en enfermos con inestabilidad hemodinámica.

Por otra parte, tiene las desventajas de no poder usarse si hay cirugías abdominales recientes, empeorar la ventilación en enfermos con enfermedades respiratorias; posee elevada incidencia de peritonitis, grandes pérdidas de proteínas y menor aclaramiento de las toxinas que limita su uso en pacientes hipercatabólicos, así como su pobre capacidad de ultrafiltración.

La diálisis peritoneal se mantiene como una alternativa a la hemodiálisis que debe valorarse como parte de una terapia integrada de la enfermedad renal crónica en pacientes de edad avanzada o con pluripatologías

Técnicas continuas de depuración

Cada uno de los procesos significa el paso lento y continuo de la sangre procedente de una fuente arterial o venosa a través de un filtro. Los métodos arteriovenosos requieren de una arteria que posibilite utilizar el corazón como bomba y una vena para devolver la sangre. Los métodos venovenosos utilizan una bomba de circulación extracorpórea y un catéter de doble luz en una vena de grueso calibre. Estos últimos han reemplazado a los arteriovenosos por las ventajas ya mencionadas.

Dentro de las técnicas continuas están:

- Ultrafiltración lenta continua. En ella no se usa reemplazo de fluidos. Se utiliza frecuentemente en el tratamiento del edema refractario con insuficiencia renal aguda o sin ella para eliminar de forma controlada y segura la sobrecarga de fluidos. Se ha aplicado frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en clase funcional IV (Clasificación Americana de Insuficiencia Cardiaca). Con esta técnica se obtiene un ultrafiltrado del plasma y las concentraciones electrolíticas del medio interno permanecen inalterables.
- Hemodiálisis continua venovenosa. En ella la eliminación de solutos se realiza por mecanismo difusivo si se usan membranas sintéticas de alta permeabilidad y alto flujo, se le añade además el transporte convectivo. La ultrafiltración requiere de un sistema de control volumétrico para evitar un balance negativo de volumen y no tener necesidad de reinfundir fluidos

Hemofiltración y hemodiafiltración

La filtración glomerular normal ocurre por un mecanismo puramente convectivo, se producen cada día alrededor de 180 L de ultrafiltrado, que luego de transitar por el sistema tubular mediante procesos de secreción y reabsorción se convierten en orina. En un intento de acercarse a la función renal sustitutiva más fisiológica, la hemofiltración y la hemodiafiltración son técnicas que, usando membranas de elevada permeabilidad hidráulica, aumentan el transporte convectivo y logran así el aclaramiento de las moléculas de elevado peso molecular.

Hemofiltración. Se eliminan los solutos y solventes por transporte convectivo, solo por aplicación de presión a un lado de la membrana semipermeable y sin utilizar líquido de diálisis. Precisa de la utilización de membranas sintéticas de alta permeabilidad, gran porosidad, con capacidad para retener la albúmina y alto coeficiente de ultrafiltración. Las más utilizadas en el mercado son: polisulfona, helixona, poliacrilonitrilo, poliamida, polimetilmetacrilato y policarbonato.

La ultrafiltración es superior a la necesaria y para alcanzar el peso seco es preciso reinfundir el exceso mediante una solución sustitutoria. Los líquidos de sustitución para reemplazar el ultrafiltrado y obtener el balance hídrico deseado deben estar estériles y libres de pirógenos, y su composición debe ser lo más próxima al líquido extracelular.

Según el lugar de infusión del líquido de sustitución hay dos variedades de hemofiltración:

- Predilucional: El líquido se introduce antes del filtro. Para ser clínicamente efectiva se precisan más de 70 L de líquido de sustitución. Nunca ha sido ampliamente aceptada por su elevado costo.
- Posdilucional: Un mínimo de 30 L debe ser intercambiado con infusión después del filtro. Desde el punto de vista clínico su uso es poco frecuente como técnica aislada, debido también a su alto costo, sin embargo, constituye la base de otras técnicas continuas como la hemodiafiltración.

Hemodiafiltración. Es una técnica dialítica en la que se pueden realizar simultáneamente la hemodiálisis y la hemofiltración. Se consigue de esta manera aclarar las moléculas de pequeño tamaño por difusión y de alto peso molecular por convección. Tiene diferentes modalidades, entre las que se distingue la biofiltración, la biofiltración libre de acetato (AFB), la hemodiafiltración con reinfusión del ultrafiltrado (HFR) y la hemodiafiltración en línea. Estas modalidades combinan la eliminación de solutos por transporte convectivo y difusivo; necesitan monitores de ultrafiltración controlada, bicarbonato como *buffer* y líquido de reposición y diálisis ultrapuro.

Estas técnicas permiten una mayor eliminación de las moléculas medias y de gran tamaño, como la B2-microglobulina, e intervienen en la prevención de la amiloidosis asociada a la diálisis, en la corrección de la anemia, en la mejoría del estado nutricional de los pacientes y en una mejor tolerancia hemodinámica durante la sesión.

Biofiltración. En esta modalidad, una solución de 3 L de bicarbonato sódico y de cloruro sódico ($\text{Na} = 145 \text{ mEq/L}$, $\text{HCO}_3^- = 100 \text{ mEq/L}$ y $\text{Cl} = 45 \text{ mEq/L}$) se perfunde continuamente en la línea venosa durante la sesión de hemodiálisis. Utiliza una membrana de alta permeabilidad y un volumen de ultrafiltrado de 3- 4 L. Se trata así de obtener las ventajas de la diálisis con bicarbonato, pero sin sus inconvenientes cuando se usa en el líquido de diálisis, como la contaminación bacteriana y el paso de endotoxinas a la sangre o cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad y es necesario usar dos soluciones, una con el calcio y el magnesio y otra con el bicarbonato para evitar que precipiten, lo que requiere de tecnologías más costosas. Esta técnica usa acetato en el baño de diálisis.

Biofiltración libre de acetato. En ella se usa un líquido de diálisis sin tampón, evitando así tanto las dificultades del acetato como las del bicarbonato usados en los baños de diálisis, combina la difusión con el transporte convectivo de solutos y la infusión posdilucional simultánea de una solución estéril de bicarbonato isotónico.

Ventajas potenciales:

- Se reducen las soluciones de concentrado necesarias en la diálisis con bicarbonato.
- La ausencia de bicarbonato en los circuitos evita la posible precipitación de sales de calcio.
- Se reduce el riesgo de contaminación bacteriana y de liberación de endotoxinas, lo que la hace más biocompatible.
- Mejora el equilibrio ácido-base con un balance de bicarbonato personalizado.
- La asociación de un transporte convectivo con membranas de alta permeabilidad permite una depuración superior de las pequeñas y medianas moléculas con respecto a la hemodiálisis convencional.
- La ausencia total de acetato mejora la estabilidad cardiovascular.

Hemodiafiltración con regeneración de ultrafiltrado. Se realizan de forma independiente los procesos de difusión y convección, el procedimiento se realiza con doble filtro, en el primero se obtiene un ultrafiltrado que es mas tarde regenerado por una resina sintética e introducida en el segundo filtro, donde ocurre la diálisis. El método, realizado con un monitor adecuado, permite, gracias a una única bomba, un acoplamiento exacto entre el volumen ultrafiltrado y el infundido

Hemodiafiltración en línea. El costo elevado de la hemodiafiltración se ha resuelto con la hemodiafiltración en línea. Se produce un líquido estéril para la infusión a partir del líquido de diálisis mediante un proceso de filtración, a través de una membrana de alta permeabilidad y de gran capacidad de absorción de endotoxinas. Es requisito fundamental que el agua a usar sea ultrapura. En esta técnica se usa un gran transporte convectivo con dializadores de alta permeabilidad, y el líquido de sustitución es el líquido de diálisis (agua ultrapura en la que se diluyen los concentrados de ácido y de bicarbonato) con garantía de esterilidad.

El líquido de diálisis se ultrafiltra primero en una membrana de capilares de fibra hueca y alto flujo, que impide el paso de bacterias contaminantes y que tiene gran capacidad de adsorción de endotoxinas. Tras este proceso de filtración y adsorción, el líquido resultante debe cumplir los criterios de esterilidad; es dirigido hacia el dializador del circuito extracorpóreo de sangre del paciente, donde se realizan los intercambios por difusión y ultrafiltración programados. El flujo del líquido de diálisis es de 800 mL/min, el 12-15 % es desviado, por medio de una bomba, hacia un segundo proceso de ultrafiltración, lo que proporciona un fluido estéril para reinfundir directamente sobre el circuito extracorpóreo

Farmacocinética durante el tratamiento

En muchos pacientes graves que necesitan de estas técnicas es necesario el uso de fármacos que ayudan a salvar sus vidas. La eliminación de muchas de ellas es inadecuada en pacientes con insuficiencia renal. Su eliminación, con la terapia de reemplazo continuo, está limitada por la posibilidad de unión a proteínas plasmáticas y por el rango del flujo del dializado y el filtrado.

Varias medidas y aproximaciones son necesarias para el cálculo y el ajuste de las dosis:

- Medir la cantidad removida durante el dializado y el filtrado.
- Medir la concentración plasmática del fármaco en la línea arterial y el dializado, calculando la permeabilidad de la membrana(s).
- Realizar un análisis de los niveles plasmáticos y de la farmacocinética en el paciente.
- Uso de las dosis recomendadas.

Para medir la cantidad de medicación removida, el dializado y el filtrado debe ser recolectado completo durante el intervalo de la dosis. La cantidad removida es significativa solo cuando la dosis previa alcanza los niveles terapéuticos en el plasma. Si los niveles son bajos, el reemplazamiento de la cantidad removida se realizó en niveles subterapéuticos. Cuando los niveles son altos el reemplazamiento se realizó en niveles tóxicos.

La permeabilidad de la membrana se determina dividiendo la concentración del fármaco en el dializador y en el filtrado entre la concentración plasmática (o línea arterial). Conociendo el flujo de sangre y la permeabilidad de la membrana se puede calcular el aclaramiento del fármaco o soluto.

$$CIF = QVF \cdot S$$

Donde:

CIF: Aclaramiento del soluto.

QVF: Flujo de ultrafiltrado.

S: Permeabilidad de la membrana.

En la hemodiálisis continua el aclaramiento se realiza por difusión.
Con fármacos no unidos a proteínas plasmáticas se puede calcular:

$$\text{CIHD} = \text{CI UREA} (\text{PM UREA}/\text{PM FARMACO}) (60 \text{ da})$$

Donde:

CIHD: Aclaramiento del fármaco por hemodiálisis.

CI urea: Aclaramiento de urea.

PM urea: Peso molecular de la urea.

PM fármaco: Peso molecular del fármaco.

Un programa de computación ha sido creado para mantener la dosis, se basa en varias mediciones de la concentración plasmática e incluye aspecto de la farmacocinética en cada paciente por separado. Es limitado, ya que existen laboratorios en el mundo que realizan los cálculos de solo un grupo de fármacos. Algunos han sido estudiados y de ellos se conocen, la unión a las proteínas, los volúmenes de distribución y otros aspectos, este conocimiento ha permitido la confección de tablas como la que propone Keller en la revista *J Artificial Organs*, 19(2):1996.

Atención práctica de los casos

En los enfermos siempre hay que considerar el volumen del líquido corporal y la composición de su medio interno.

Volumen del líquido corporal:

- Estimar el volumen de líquido del enfermo (exceso/defecto).
- Cuantificar el volumen que se quiere suministrar en las próximas 24 h.
- Calcular el balance negativo que se desea para 24 h.
- Hacer el balance horario:
 - Volumen de ultrafiltrado en la hora previa.
 - Aporte de volumen en la hora siguiente.
- Hacer las modificaciones oportunas cada hora.

Composición del medio interno:

- Técnica a utilizar
 - Enfermo con peso y talla pequeña o normal y no hay catabolismo importante, realizar hemodiálisis continua.
 - Enfermo de peso y talla grande o hay catabolismo importante, realizar hemodiafiltración.
- Valorar la situación metabólica del enfermo.
 - Determinar inicialmente los iones, urea, creatinina, glucosa, calcio, fósforo y proteínas.
- Valorar el hemograma inicial y cada 24 h.
- Valorar la situación respiratoria del enfermo, como mínimo: gasometría, FiO_2 y PEEP.
- Determinar la situación hemodinámica: Tensión arterial, frecuencia cardíaca y presión venosa central.

Se pone un caso de ejemplo: Paciente estable hemodinámicamente, con exceso de volumen de 6 L y en anuria.

- Estimación de volumen. Tiene un exceso de 6 L. Para evitar posibles cambios hemodinámicos hay que quitarle 2 L/día.
- Cuantificación de aportes. Tiene propuesto para el día:
 - Nutrición parenteral 2000 mL

- Infusión con aminos 750 mL
- Líquidos con antibióticos 500 mL
- Sangre 800 mL
- Bicarbonato 500 mL
- Valoración del balance:
 - Aportes totales + 4550 mL
 - Pérdidas varias (aspiración, sudor) 1200 mL
 - Balance estimado 3350 mL

Necesidad de pérdidas = Balance estimado del día + pérdidas deseadas

Necesidad de pérdidas = 3350 + 2000 = 5350 mL/24 h.

Ultrafiltración-horario = 5350/24 = 220 mL/h.

Si en la última hora el ultrafiltrado es de 500 mL, el paciente ha tenido un exceso de pérdidas en esa hora de 500-220. Hay que reponer 280 mL en la hora siguiente. Si es inferior a 220 ml, hay que verificar que el filtro, líneas y catéteres estén bien y realizar maniobras que aumenten la ultrafiltración, si no se logra, cambiar el filtro.

Plasmaféresis

El término aféresis deriva de un vocablo griego que significa extraer o sustraer. La plasmaféresis, por lo tanto, es la remoción del plasma del paciente y su reemplazo con una solución fisiológicamente apropiada. El plasma puede ser separado de las células sanguíneas por centrifugación intermitente o flujo continuo y por el método de membranas macroporosas en un filtro de placas o capilares.

Mecanismo de acción. La plasmaféresis causa rápida depleción en factores específicos asociados a las enfermedades (anticuerpos, complejos inmunes, crioglobulinas, lipoproteínas), aunque también se describen efectos no específicos si se reduce en el plasma la concentración de mediadores inflamatorios, productos del complemento y el fibrinógeno. Otros autores señalan una mejoría del funcionamiento del sistema reticuloendotelial posterior a las sesiones de intercambio terapéutico de plasma.

Indicaciones. Por estudios prospectivos randomizados, el número de enfermedades en las cuales el intercambio de plasma ha demostrado ser efectivo es poco, sin embargo, existe tendencia mundial a la extensión de la aplicación de este procedimiento. Según Hakim existe respuesta demostrada en algunas enfermedades o síndromes.

- Plasmaféresis como tratamiento de primera línea:
 - Crioglobulinemia.
 - Enfermedad antimembrana basal glomerular.
 - Polineuropatía aguda desmielinizante (Guillán Barré).
 - Síndrome de hiperviscosidad.
 - Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).
 - Síndrome hemolítico urémico (SUH).
 - Hipercolesterolemia familiar homocigótica.
 - Crisis de miastenia graves.
 - Sobrecarga de drogas (digital).
 - Envenenamiento por tóxicas (hierbidas, hongos).
 - Inhibidores de factores de la coagulación.

- Enfermedad hemolítica del recién nacido.
- Plasmaféresis como tratamiento adjunto:
 - Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
 - Vasculitis sistémica asociada con ANCA.
 - Mieloma múltiple con fallo renal asociado.
 - Enfermedad de cadenas ligeras con fallo renal asociado.
 - Lupus eritematoso sistémico, en particular acompañado de cerebritis.

Berlot y colaboradores publican en el año 1998 resultados alentadores sobre el uso del intercambio de plasma en enfermos con sepsis y síndrome de disfunción de múltiples órganos, por lo que debe ser esta una indicación a considerar en el paciente crítico.

Aspectos a considerar para realizar los intercambios de plasma:

- Uso de terapéutica inmunosupresora concomitante en el caso de enfermedades inmunológicas (glucocorticoides, ciclofosfamida, azatropina o ciclosporina).
- Aspectos farmacocinéticos:
 - Cálculo del volumen plasmático. Puede realizarse por:

$VP = (1 - Hct) (b + cW)$ según Hollim

$VP = [0,065 \times W(kg)] \times (1 - Hct)$ según Kaplan

Donde:

VP: Volumen plasmático.

Hct: Hematócrito

W: Peso corporal en kg.

b: 1530 para hombres, 864 para mujeres.

c: 41 para hombres, 47,2 para mujeres.

- Volumen de distribución y vida media de los factores asociados a las enfermedades. Hay que tener presente que la mayoría de estos factores tienen bajo volumen de distribución y predominio intravascular (Tabla 168.2).
- Remoción de factores. Es importante conocer que mientras mayor sea el porcentaje de plasma intercambiado mayor será la remoción de factores que originan la enfermedad, por lo que siempre se intenta, como mínimo, intercambiar el 100 % del plasma. En la tabla 168.3 se muestra el comportamiento teórico de la remoción de los factores de acuerdo al porcentaje de plasma intercambiante, según Hakím.
- Rebote: Se presenta siempre después que concluye una sesión de intercambio de plasma por la resíntesis de la sustancia y su redistribución del espacio extravascular al intravascular.
- Solución de reemplazo. La albúmina es la solución más común de reemplazo de fluido usada en Estados Unidos, tiene como ventaja una menor posibilidad de transmisión de enfermedades virales y un mínimo riesgo de reacción anafiláctico, en dependencia de su calidad de fabricación. Como desventaja se plantea la posibilidad de una coagulopatía relacionada con la remoción de los factores de la coagulación y la inmunosupresión por el escape de las inmunoglobulinas. El porcentaje para la reposición de la albúmina puede oscilar entre 3,5 y 5 %.

El plasma fresco congelado se recomienda para el tratamiento de la púrpura trombocitopenia trombótica, entre sus ventajas se plantea la no aparición de los trastornos de la coagulación ni la depleción de las inmunoglobulinas.

Acceso vascular. Para el acceso se utilizan catéteres de hemodiálisis insertados en vasos venosos profundos, colocados con la técnica de Seldinger.

Tabla 168.2. Volumen de distribución y vida media de algunas inmunoglobulinas

Inmunoglobulina	Peso molecular	Intravascular (%)	Vida media (días)
IgG	180 000	50	21
IgA	150 000	50	6
IgM	900 000	80	5

Tabla 168.3. Dilución del volumen de plasma intercambiado y la remoción de sustancia intravascular

Volumen de plasma (%/plasma total)	Sustancia removida (%)	Nivel en Plasma (%) posintercambio/preintercambio
50	35	65
100	55	45
150	65	35
200	70	30

Técnica. Se describe el intercambio de plasma que usa filtros con membrana macroporosa por considerarse la técnica más ventajosa y la que se realiza con mayor frecuencia en Cuba, utilizando las máquinas de hemodiálisis convencional.

El diámetro de los poros en las membranas oscila de 0,2-0,6 μm , lo que permite el paso del plasma, pero no de las células. La eficacia de la filtración del plasma depende del rango del flujo sanguíneo, el tamaño de los poros, la presión transmembrana, el hematócrito y la viscosidad de la sangre.

La técnica se inicia con el lavado del filtro en posición vertical, utilizando una solución salina al 0,9 %, 2 L heparinizados con 50 mg/L, para desgasificar, humedecer y arrastrar la sustancia esterilizante. Luego se conecta la rama arterial al extremo arterial del catéter y se pone en marcha la bomba de sangre a un flujo de 50 mL/min hasta que se ponga rosada. Se para la bomba y se conecta la rama venosa al extremo correspondiente del catéter, se reinicia la bomba de sangre a un flujo de 100-150 mL/min.

La salida del plasma y el líquido de reposición se regulan con la bomba, posibilitando un balance positivo para el enfermo de 200 mL, los trastornos hemodinámicos se evitan con monitoreo cardiovascular constante. La presión transmembranosa aplicable es de un rango de 40-75 mm/kg. La heparinización se inicia con una dosis de ataque de 5000 U, manteniendo en infusión continua 1000 U/h y controlando el tiempo de coagulación activado, el que debe llevarse durante el procedimiento a 180-200 seg.

Complicaciones. Las más graves complicaciones solo se reportan en un rango de 0,025-0,2 %; en ellas se incluye la reacción anafiláctica, asociada generalmente al uso de plasma fresco congelado. La incidencia de muerte es solo del 0,05 %. Dentro de las menos graves se señalan, la hemorragia posterior al procedimiento, relacionada con la depleción de los elementos de la coagulación y el uso de anticoagulantes, la hipotensión aparece con hipovolemia cuando se usa albúmina en concentraciones inferiores al 5 % o existe descuido en el reemplazo adecuado. La hipopotasemia puede verse cuando se usa albúmina y se intercambian 2-3 L/h con caída del potasio sérico en el 25 %, lo que obliga al uso de 4 mmol de potasio por litro de la solución de albúmina para reemplazo.

La hipotermia también se ha reportado, al igual que el incremento de las infecciones posteriores al intercambio de plasma, se sugiere para su solución el calentamiento de las soluciones de reemplazo y el uso de inmunoglobulinas (dosis de 100-400 mg/kg) respectivamente.

Varias son las estrategias propuestas como protocolo para las indicaciones y las evaluaciones en el tratamiento de las enfermedades que tienen indicaciones de este procedimiento. De forma general las sesiones de intercambio de plasma oscilan entre 5 y 7, con extracción del 100 % o más del plasma y la reposición con albúmina del 4 %.

Existen otras técnicas relacionadas con la extracción de mediadores. En los últimos años, los esfuerzos han estado dirigidos a desarrollar técnicas extracorpóreas más específicas que remuevan sustancias patógenas del plasma. La inmunoadsorción es una de ellas, con aplicación fundamental en las enfermedades sistémicas del tejido conectivo, existen diferentes cartuchos destinados a la eliminación de anticuerpos contra el DNA, inmunocomplejo circulante y el anticuerpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA).

Existen también otros procedimientos como:

- Cascada de filtración. Técnica derivada de la plasmaféresis con poros de tamaños especiales realizados para remover del plasma proteínas y otras moléculas de tamaño seleccionado.
- Criofiltración. Procedimiento para remover crioglobulinas.
- Termofiltración. Técnica que posibilita remover lipoproteínas de baja densidad.

Bibliografía

- Anticoagulación en las técnicas de depuración extrarrenal continuas en pacientes críticos. (2018). *An Sist Sanit Navar*, 41. doi: 10.23938/ASSN.0226.
- Alfonso Guerra, Jorge P. (2013). Historia de la Nefrología en Cuba. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Alonso, A., Lau, J., Jaber. B. L. (2008). Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD005283. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005283.pub2/pdf/standard>
- Bagshaw, S. M., Gibney, R. T. (2008). Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*, 36:S152-8.
- Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Devarajan, P., Johnson, C., Karvellas, C. J., Kutsiogiannis, J., et al. (2014). Renal support in critical illness. Article de synthese. *Canadian Anesthesiologists' Soc*, 57(11): 993-1013.
- Baró-Serra, A., Guasch-Aragay, B., Martín-Aleman, N., Sirvent, J. M., Vallès-Prats, M. (2014). Importancia de la hemodiafiltración precoz en el tratamiento de la acidosis láctica asociada a la administración de metformina. *Nefrología*, 32 (5).
- Barranco Evangelina. (2016). Hemodiálisis en los ancianos. En: Magrans C., Barranco E. *Hemodiálisis y enfermedad renal crónica*, pp. 378-383. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Carrillo Esper, R., Vázquez Rangel, A., Merino López, M., Peña Pérez, C., Nava López, J., Espinoza de los Monteros Estrada, I., et al. (2013). Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. *Med Int Mex*, 29:179-191.
- Coca, S. G., Yalavarthy, R., Concato, J., Parikh, C. R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*, 73:1008-16.
- Daugirdas, J. T., Blake, P. G, Todd, S. (2007). *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Franco Pérez, Neobalis. (2015). Comportamiento de las fístulas arteriovenosas para hemodiálisis en pacientes con ERC. *Rev Cub Angiol y cirugía vascular*, 16(1) 3-8.
- Gonçalves, J. A., Santos, C., Montalbán, J. M., Filipe, R. A., Chorão, R., Freixo, J., et al. (2014). Hemodiafiltración venovenosa continua como solución para la intoxicación grave con Valproato de Sodio. *Nefrología*, 30(1-): 134135.
- Guías SEN. (2007) Actuación en el fracaso renal agudo. *Nefrol*, 27(Supl 3): 1-274.
- Guirao, Moya, A., Esteban Sánchez, M., Fernández Gaute, M., Murga González, L., Vergara Diez, L., Martínez García, M., et al. (2010). Monitorización de presiones en técnicas continuas de depuración extrarrenal. *Enfermería Intensiva*, 31:72-80.
- Hawkins, R. (2011). New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome. *Korean J Lab Med*, 31:72-80.
- Jofré, R., López Gómez, J. M., Luño, J., Pérez García, R., Rodríguez Benítez, P. (2006). *Tratado de Hemodiálisis*. 2da ed actualizada. Barcelona, España. Medica Jims.

- Jun, M., Heerspink, J. L., Ninomiya, T., Gallagher, M., Bellomo, R., Myburgh, J., *et al.* (2010). Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soci Nephrol*, 5(6): 956-963.
- Kasory A. (2017). Fluid overload as a major target in management of cardiorenal syndrome: implications for the practice of peritoneal dialysis. *World J Nephrol*. Jul,6(4):168-75.
- Kasori, A., Korapala, A., Ronco, C. (2019). Customization of Peritoneal Dialysis in Cardiorenal Syndrome by optimization of Sodium extraction. *Cardiorenal med*, 9:117-124.
- Kellum, J. A., Angus, D. C., Johnson, J. P., Leblanc, M., Griffin, M., Ramakrishnan, N, *et al.* (2002). Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intens Care Med*, 28(1): 29-37.
- Lai, S., Dimko, M., Galani, A., *et al.* (2015). Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail*, 37:254'61-6.
- Lins, R. L. (2012). RRT treatment for AKI: is more always better? *Nephrol Dial Transplant*, 27: 4252–4255.
- López Romero, J. (2008). Procederes Depuradores Extrarrenales. En: Caballero López A, editor. *Terapia Intensiva*. T.III. Cap. 81. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Maceda, E., Mehta, R. L. (2016). Continuous dialysis therapies: Care curriculum. *Am J. Kidney Dis*. 2016;68(4):645-57.
- Maduell, F., Arias, M., Garro, J., Vera, M., Fontseré, N., Barros, X, *et al.* (2010). Pauta de infusión manual automatizada: una forma práctica de prescribir la hemodiafiltración on-line posdilucional. *Nefrología*, 30(3): 349-53.
- Martínez, A. V. F., Ureña, S. S., Fuentes, M. A., Jiménez, F. H., Donaire, N. S., Valencia, L. P. (2010). Comparación de infusión automática respecto a manual en hemodiafiltración "on line" post-dilucional. *Rev Soc Esp Enfer Nefrol* 13(1):17-22.
- Monedero, P., García Fernández, N., Pérez Valdivieso, J. R., Vives, M., Lavilla, J. (2011). Insuficiencia renal aguda. *Rev Esp Anestesiol Reanimación*, 58(6): 365-374.
- Morfin, J. A., Fluck, R. J., Weinhandl, E. D., Kansal, S., Mc Cullough, P. A. (2016). Intensive Hemodialysis Treatment Complication and Tolerability. *Am J. Kidney Dis*, 68(5):43-50. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05-021.
- Nesrallah, G. E., Mustafa, R. A., Clark, W. F., Bass, A., Barnieh, L., Hemmelgarn, B. R., *et al.* (2014). Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ*, 186(2):112-7.
- Pacilo Mario , Borelli Silvio, Conte Giuseppe, Minutolo Roberto, Musumeci Antonino, Giuliano Brunori.. (2019). Central Venous Stenosis after Hemodialysis:case report and relationships to Catheters and cardiac implantable devises. *Cardio Renal Medicine*, 9:135-144.
- Palevsky, P. M., Zhang, J. H., O'Connor, T. Z., Chertow, G. M., Crowley, S. T., Choudhury, D., *et al.* (2008). Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*, 359(1):7-20.
- Pérez Delgado Yanet, Muradás Augier Marilét, García Rojas Raúl. (2016). *Cateterismo venoso central para hemodiálisis*, pp. 120-145. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.
- Roberts, P. R., Zachariah, D., Morgan, J. M., Yue, A. M., Greenwood, E. F., Phillips, P. C., *et al.* (2017). Monitoring of arrhythmia and sudden death in a hemodialysis population: the CRASH-ILR study. *PLoS One*, 12:e0188713. 10.1371/journal.pone.0188713
- Rosa Díez, G., Grelon, G., Crucelegui, M., Bedini Roca, M., Heredia Martínez, A., Coli, M. L., *et al.* (2012). Factores determinantes de una baja dosis de hemodiálisis establecida por dialisancia iónica en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda. *Nefrología*, 2(3). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E536/P1-E536-S3491-A11284.pdf>.
- Sosa Medellin Miguel Angel, Luviano García José Antonio. (2018). Terapia de reemplazo renal continua. Concepto, indicaciones y aspectos básicos de su programación. Artículo de revisión. *Med Int Mex*, 34(2):288-298.

POSOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE RENAL

Dra. Odalys Marrero Martínez y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez

La enfermedad renal crónica (ERC), constituye una pandemia de los inicios del siglo XXI, que rebasa la dimensión biológica de la enfermedad para convertirse en un problema de salud de magnitud creciente a nivel socioeconómico y que desafía los sistemas sanitarios de todos los países del mundo. Esta pandemia universal se debe fundamentalmente al incremento y el impacto en la población de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y al incremento en la esperanza de vida que lleva a la enfermedad vascular degenerativa arteriosclerótica. La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) tratada mediante diálisis constituye un problema de salud mundial por su creciente incidencia, elevados costos y alta morbilidad y mortalidad asociada.

En la actualidad, el trasplante renal (TR) es la opción terapéutica más idónea para enfrentar el problema de salud que constituye la insuficiencia renal crónica terminal, no solo en términos de resultados clínicos, sino además porque su costo es menor comparado con la diálisis, y ofrece una mejor calidad de vida a los pacientes.

La era moderna en el trasplante de órganos comenzó a principios del siglo XX, el hecho más sobresaliente se produce en 1954 en Boston cuando el doctor Joseph Murray realizó el primer trasplante renal exitoso en humanos, entre dos hermanos gemelos idénticos. El donante fue el hermano menor, sin enfermedad renal de base. El receptor vivió por ocho años, luego tuvo reactivación de la enfermedad renal. Por este trabajo el doctor Murray recibió el premio Nobel de medicina en 1990. En los resultados del trasplante renal influyen múltiples factores relacionados con la donación, selección y estado de los receptores, habilidades desarrolladas por los grupos que realizan las extracciones, los que realizan el trasplante y los encargados de la atención de los pacientes postrasplante.

Estas cirugías en Cuba empezaron a desarrollarse a principios de los años 70, hasta finales del 2018 diversas instituciones cubanas han realizado múltiples trasplantes renales en las que se han utilizado órganos provenientes tanto de donantes cadavéricos como de vivos emparentados, sus resultados se exponen en la tabla 169.1.

Tabla 169.1. Resultados de los centros de trasplantes renales cubanos (1970-2018)

Institución	Trasplantes con donante cadavérico. (1970-1918)	Trasplantes de donante vivo. (1979-1918)
Instituto de Nefrología	1349	203
Hosp. Univ. Saturnino Lora	1134	9
Hosp. Universitario Hermanos Amejeiras	751	142

Tabla 169.1. Continuación.

Institución	Trasplantes con donante cadavérico. (1970-1918)	Trasplantes de donante vivo. (1979-1918)
Hosp. Univ. Vladimir Ilich Lenin	722	27
Hosp. Univ. Manuel Ascunce Domenech	565	3
Hosp. Univ. Arnaldo Milian Castro	486	8
Hosp. Univ. CIMEQ	355	124
Hosp. Univ. Luis Díaz Soto	203	-
Hosp. Univ. Pediátrico de Centro Habana	107	7

Fuente: Organización Nacional de Trasplante. MINSAP. Cuba.

Trasplante renal

Es la modalidad terapéutica en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, que consiste en el injerto de una víscera renal, de forma heterotópica e histocompatible, de un donante a un receptor. El trasplante puede ser de un donante vivo emparentado (padres, hermanos o hijos) o de un donante cadáver.

Contraindicaciones

Para recibir un injerto renal es necesario conocer que existen afecciones que contraindican la prescripción de esta modalidad terapéutica, estas afecciones pueden ser absolutas o relativas.

Absolutas:

- Infección por VIH.
- Adicción a drogas.
- Neoplasias activas.
- Arteriosclerosis generalizada.
- Psicosis no controlada.
- Afectación grave no controlada de varios órganos vitales.

Relativas:

- Edad avanzada del paciente (>75 años).
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hepatopatía crónica avanzada.
- Anomalías de la vía urinaria.
- Tumores malignos previos.
- Hemorragia intraventricular.
- Enfermedad de base.

Posoperatorio en la unidad de cuidados intensivos

La entrada al área de ingreso del trasplante se realiza con bata, gorro, mascarilla y botas y se mantiene al paciente aislado durante su estancia en la unidad. Su atención será responsabilidad, de forma conjunta, del médico intensivista y el nefrólogo de trasplante.

Debe cumplirse el siguiente protocolo terapéutico (UCI del Hospital Hermanos Ameijeiras):

- El paciente llega del quirófano con:
 - Catéter arterial.
 - Tubo orotraqueal.
 - Sonda nasogástrica.
 - Sonda urinaria.
 - Drenaje en el sitio quirúrgico.
 - Catéter venoso central.
- Monitorización de signos vitales y parámetros hemodinámicos:
 - Tensión arterial: Debe mantener una PAM >90 mmHg y <110 mmHg.
 - Presión venosa central (PVC): Debe encontrarse entre 11 y 14 cm de H₂O.
 - Frecuencia cardiaca dentro de los parámetros normales.
 - Frecuencia respiratoria dentro de los parámetros normales.
 - Temperatura dentro de los parámetros normales.
 - Saturación arterial de O₂ >95 %.
 - Relación PaO₂/F₁O₂ >250
 - Diuresis horaria
 - Débito por drenajes cada 1 h durante las primeras 24 h.
- El intervalo del control de las constantes y drenajes se realizará según horario.
- A la llegada del paciente a la UCI se indican pruebas diagnósticas:
 - Hematócrito.
 - Coagulograma.
 - Gasometría arterial.
 - Ionograma.
 - Glucemia.
 - Azoados.
 - Evolutivos.
- Cada 6 h se indica ionograma, gasometría arterial y glucemia.
- Diario, hematócrito, leucograma con diferencial, conteo de plaquetas, creatinina, urea, perfil hepático.
- A las 48 h de realizado el trasplante se realiza un ultrasonido doppler del injerto.

El intervalo de realización de estos exámenes complementarios, así como la indicación de otros estudios, se ajustan a la evolución individual de cada paciente.

Recomendaciones terapéuticas:

- Monitorización de la función del injerto: Control del volumen de diuresis, debe seguirse horariamente, garantizando el reemplazo del volumen perdido a través del siguiente esquema:
 - Hidratación según diuresis:
 - Si la diuresis es menor de 50 mL/h: dextrosa al 5 %, 7 gotas/min a mantener en vena.
 - Si la diuresis está entre 50 y 200 mL/h, reponer igual cantidad a razón de ½ de dextrosa al 5 % + ½ solución salina al 0,9 %.
 - Si la diuresis es mayor de 200 mL/h, reponer 4/5 partes a razón de ½ de dextrosa al 5 % + ½ de solución salina al 0,9 %.
- Monitorización de los niveles de potasio. La corrección dependerá de sus niveles y se hará de la forma habitual en que se recomienda su reposición.
- Control del drenaje perirrenal. La emisión desproporcionada de un líquido seroso obliga a descartar una fístula urinaria o un linfocele. El drenaje hemático obliga a descartar una hemorragia.

- Evaluación de la deshabitación de la ventilación mecánica artificial (VMA). Se procede aplicando de forma estricta el protocolo de deshabitación establecido en la UCI.
- La profilaxis antimicrobiana se mantiene por 5 días. Debe tenerse en cuenta que los esquemas de antibioprofilaxis no son uniformes en todos los centros de trasplante en lo que respecta a el uso de antibióticos, dosis y duración. Este esquema es el usado en el Hospital Universitario Hermanos Ameijeiras de La Habana.
 - Ceftriaxona 1 g/día.
 - Sulfaprim (480 mg) 1 ampola diaria por vía i.v.
 - Metronidazol (500 mg) cada 8 h por vía i.v.
 - Nistatina en suspensión (30 mL) cada 6 h por vía oral.
 - En caso de necesitar, en el esquema de inmunosupresión, de la terapia cuádruple secuencial se agrega ganciclovir a la profilaxis antimicrobiana antes descrita, a razón de 5 mg/kg, dosis única.
- Protección gástrica: omeprazol (bulbo 40 mg). Dosis: 40 mg/12 h por vía i.v.
- Nutrición: Se usa la vía enteral una vez restablecido el tránsito intestinal. A las 12 h se inicia la ingesta de líquidos, posteriormente se instaura, de forma progresiva, una dieta líquida-blanda según la tolerancia y en condiciones de máxima esterilidad. En general, en la mayor parte de los pacientes, la dieta es hiposódica y con control inicial de la ingestión de proteínas y alimentos que contengan potasio, sobre todo en los pacientes con retardo en la función del injerto.
- Esquema de inmunosupresión: los diversos fármacos o agentes se agrupan a grandes rasgos en 5 grupos:
 - Corticoesteroides.
 - Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
 - Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA) y azatioprina.
 - Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación: sirólimus o everólimus.
 - Anticuerpos antilinfocitarios: anticuerpos policlonales (Globulinas antilinfocíticas [ALG] y globulinas antitimocíticas [ATG]) y anticuerpos monoclonales (Anti CD3 [OKT3] y anti-receptor de IL2 [basiliximab, daclizumab]).

El esquema de inmunosupresión aplicado se divide en 2 categorías:

- Esquema triple o clásico que incluye:
 - Esteroides: antes del desclampaje, metilprednisolona 500 mg, en una dosis que se repite a las 12 h, se continúa con prednisona a razón de 0,5 mg/kg/día, por vía oral en dosis única.
 - Ciclosporina neoral A (1cc = 100 mg), dosis de 8 mg/kg/día, en 2 dosis.
 - Micofenolato mofetil (tableta de 500 mg Cell Cept o 320 mg Myfortic) 2 tab/12 h.
- Esquema cuádruple secuencial: se asocia, además de los anteriores, un anticuerpo policlonal o un monoclonal, según sea la disponibilidad:
 - Timoglobulina (Thymogan): 5 mg/kg/día, (bulbo = 25 mg) vía i.v.
 - Basiliximab (Simulect): se administran 2 dosis de 20 mg cada una, la primera previa al trasplante y la otra dosis al cuarto día, (bulbo 20 mg/5 mL) vía i.v.
 - Daclizumab (Zenapax): se administran un total de 5 dosis de 1 mg/kg cada una, vía i.v, la primera previa al trasplante y las restantes cada 14 días. (bulbo 25 mg/5 mL).

En la actualidad el uso del OKT3 es muy escaso, se reserva para el tratamiento del rechazo agudo severo refractario a corticoides o cuando estos están contraindicados, esto se debe a sus

reacciones adversas, dentro de las que se describen las reacciones anafilácticas graves, el síndrome de liberación de citocinas y una mayor incidencia de los procesos linfoproliferativos.

El esquema cuádruple secuencial se utiliza en las siguientes circunstancias:

- Retrasplante.
- Trasplante combinado.
- Reactividad del panel >50 % (pacientes altamente sensibilizados).

El esquema de inmunosupresión se decide por los nefrólogos del equipo de trasplante.

Complicaciones posoperatorias inmediatas

Las complicaciones posoperatorias pueden ser clínicas o quirúrgicas.

El abordaje diagnóstico de la disfunción del injerto renal se hace teniendo en cuenta el momento de la evolución del trasplante renal en que se presente y se caracteriza por la necesidad de diálisis en el periodo postrasplante.

Entre las complicaciones clínicas no infecciosas más frecuentes que aparecen en el posoperatorio inmediato están:

- Disfunción precoz del injerto (primeros 3 meses), se divide en:
 - Función renal retardada. Durante la primera semana postrasplante.
 - Disfunción temprana del injerto. A partir de la primera sem y hasta 3 meses postrasplante.
- Disfunción tardía del injerto. A partir de los 3 meses del trasplante.
- Disfunción primaria. Injertos que nunca recuperan función, también llamados riñones no funcionantes, constituyen menos del 5 %. Esta situación se observa con más frecuencia cuando se utilizan riñones de donantes marginales.

Cada periodo de tiempo tiene etiologías específicas en cuanto al abordaje del diagnóstico, en este capítulo se considerarán las que se presentan durante la primera semana postrasplante.

Función renal retardada

Desde el punto de vista del abordaje del diagnóstico se divide en 3 grupos:

- Prerenal: hipotensión, hipovolemia.
- Renal: necrosis tubular aguda, rechazo hiperagudo, rechazo agudo acelerado, toxicidad por ciclosporina.
- Posrenal:
 - Uréter: obstrucción por coágulos, compresión externa por hematomas o linfocele, torsión o dehiscencia de sutura.
 - Vejiga: obstrucción por coágulos.
 - Obstrucción de la sonda vesical.

Procedimiento para el diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones: si hay inmediata ausencia de diuresis:

- Verificar permeabilidad de la sonda vesical.
- Comprobar estado de la volemia:
 - Si hay déficit (PVC <8 cm H₂O, PAM <60 mmHg, PAS <80 mmHg y signos clínicos de hipovolemia), administrar solución salina al 0,9 % hasta lograr los parámetros deseados:
 - PVC entre 8 y 12 cm de H₂O en el paciente no ventilado y de 12-15 cm de H₂O en el paciente ventilado.
 - PAM ≥80 mmhg.
- Ritmo diurético ≥ 0,5 mL/kg/h.

Si se descarta la existencia de hipovolemia u obstrucción de la sonda vesical se deben considerar otros diagnósticos.

Necrosis tubular aguda. Es la principal causa de disfunción precoz del injerto renal en el posoperatorio inmediato, afecta entre el 15 % y el 40 % de los trasplantes de donante cadáver y al menos el 5 % de los de donante vivo. La sospecha diagnóstica se basa en la exclusión de otras causas de fracaso funcional del injerto (causas prerenales, renales y obstructivas descritas previamente) y se confirma con la realización de una biopsia renal. En el periodo (septiembre 2005-junio 2014) se diagnosticaron 45 casos (29,2 %).

Factores de riesgo:

- Tiempo de isquemia fría prolongada (>24 h).
- Tiempo de isquemia caliente secundaria prolongado (>45 min).
- Depleción de volumen (PVC <8 cm de agua).
- Edad avanzada del receptor (>60 años).
- Donante subóptimo.
- Sangrado e inestabilidad del receptor durante el acto operatorio.
- Soluciones de preservación usadas. La ideal es HTK o Wisconsin.

La necrosis tubular aguda incrementa el potencial inmunógeno del injerto, al inducir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio capilar y de antígenos de clase II en el epitelio tubular e incrementar la expresión de antígenos de clase I. Por esta razón, aunque no de manera unánime, se ha señalado una incidencia aumentada del rechazo agudo en estos pacientes, pueden coexistir ambas situaciones en un mismo paciente.

En los pacientes con necrosis tubular aguda está indicada la realización de una biopsia renal a partir de la primera semana del trasplante para descartar la coexistencia de rechazo agudo sobreañadido o nefrotoxicidad. Debe efectuarse a partir del tercer día en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, como los pacientes con retrasplantes y los pacientes hiperinmunizados o con prueba cruzada positiva con sueros históricos, debido al riesgo aumentado de presentar rechazo agudo acelerado.

La actitud ante la necrosis tubular aguda debe estar dirigida a su prevención, asegurar un adecuado tratamiento del donante y del receptor que garanticen una óptima perfusión renal y acorte en lo posible los tiempos de isquemia. En la ya instaurada hay que proporcionar el soporte dialítico y una adecuada inmunosupresión acorde con el perfil de riesgo del paciente para evitar en lo posible la nefrotoxicidad. Se extremen las medidas de carácter general propias de todo posoperatorio para poder realizar un diagnóstico y un tratamiento inmediato ante cualquier complicación añadida.

Reacción inmunológica de rechazo. Es la principal complicación médica que condiciona la supervivencia del injerto a corto y largo plazo. Es la respuesta del sistema inmune frente a los antígenos extraños del riñón trasplantado y aparece habitualmente a partir de la primera semana, en general durante los 3 primeros meses.

En el posoperatorio inmediato el rechazo se clasifica en:

- Hiperagudo. Se diagnostica en el acto operatorio, el riñón no adquiere la consistencia normal, aparece edematoso y de coloración azulada como consecuencia de la coagulación intravascular en el injerto. Es la expresión de la reacción de los anticuerpos preformados del receptor frente a los antígenos presentes en el endotelio vascular del riñón. En la actualidad aparece de manera excepcional (0,1-1 %), desde que se comenzó a realizar la prueba cruzada pretrasplante, sin embargo, cuando se produce es casi siempre intratable e irreversible. En el periodo analizado solo hubo un caso (0,6 %).
- Rechazo agudo acelerado. Se diagnostica habitualmente en las primeras 48-72 h del trasplante, aparece en pacientes con amplia sensibilización anti-HLA, con antecedente de pérdida precoz de trasplantes previos, en trasplantes efectuados con una prueba cruzada positiva con sueros históricos o en pacientes sometidos previamente a transfusiones de

donante específicas. Los rechazos acelerados mediados por anticuerpos llevan a la pérdida del injerto. En el periodo analizado solo hubo un caso (0,6 %).

Se debe sospechar la existencia de una reacción inmunológica de rechazo en presencia de:

- Fiebre.
- Dolor y aumento de tamaño del órgano trasplantado.
- Caída de la diuresis.
- Ascenso o estabilización de las cifras de creatinina.

El diagnóstico, si bien puede hacerse mediante citología aspirativa del injerto, en la práctica se realiza con una biopsia renal, la que permite evaluar la gravedad del rechazo y excluye la presencia de otras alteraciones parenquimatosas (nefrotoxicidad por ciclosporina, NTA).

El tratamiento de elección para el rechazo es la administración de bolos de 6-Metilprednisona, en dosis que oscilan entre 250 y 1000 mg al día durante 3-5 días consecutivos. En los pacientes que no responden a los esteroides se recurre a la administración de globulinas antilinfocitarias o de anticuerpos monoclonales.

Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos. Se expresa por una mayor incidencia y duración de la necrosis tubular aguda, especialmente en los riñones de donantes de edad avanzada o con lesiones isquémicas previas, o por el deterioro leve o moderado de la función renal acompañado de hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercaliemia o acidosis metabólica. Niveles elevados de ciclosporina o tacrolimus en el plasma pueden sugerir nefrotoxicidad.

Reducciones graduales de las dosis del fármaco con la monitorización estrecha de los niveles, es la conducta a seguir. Si se aprecia mejoría de la función renal evolutiva se avala el diagnóstico. De no obtenerse la respuesta prevista es necesario indicar la biopsia renal. En el periodo analizado solo se presentaron 5 casos con toxicidad a la ciclosporina asociados a necrosis tubular aguda (3,2 %). De persistir la disfunción del injerto por más de 7 días por protocolo se realiza biopsia renal en todos los casos.

Complicaciones clínicas infecciosas

Constituyen las complicaciones agudas con mayor impacto en términos de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado.

Se relacionan con:

- Edad del paciente.
- Situación nutricional urémica.
- Antecedentes de diabetes mellitus.
- Patologías infecciosas sobreañadidas.
- Protocolo de inmunosupresión administrado (administración de globulinas antilinfocitarias, dosis elevadas de esteroides).
- Complicaciones quirúrgicas.
- Necesidad de reintervención.
- Requerimiento de sondajes o cateterismos.
- Presencia de leucopenia.
- Exposición epidemiológica a diversos agentes infecciosos (serología CMV de donante y receptor, agentes nosocomiales).

La presencia de un síndrome febril en el paciente trasplantado tiene, en la mayoría de los casos, un origen infeccioso, el diagnóstico del síndrome febril debe dirigirse a identificar el potencial foco y al agente infeccioso causal. Se efectúan los correspondientes análisis microbiológicos, dependiendo de los hallazgos clínicos y del momento evolutivo postrasplante y se identifica el potencial agente etiológico, hay que tener presente que no es excepcional en los pacientes trasplantados la coexistencia de más de un agente infeccioso patógeno.

Las complicaciones infecciosas en el paciente trasplantado siguen un calendario de aparición bien definido en el que se distinguen tres etapas:

- Primer mes. Predominan las infecciones bacterianas de origen nosocomial. En ausencia de administración de antivirales, la reactivación del herpes simple es un hallazgo frecuente.
- Entre el segundo y el sexto mes. Se caracteriza por el máximo riesgo de infección por gérmenes oportunistas, en especial el CMV, debido a que es el tiempo de mayor inmunosupresión en esta etapa.
- A partir del sexto mes. Predominan las infecciones bacterianas de origen extrahospitalario y las virales crónicas.

Pielonefritis del injerto. Puede aparecer en cualquier momento evolutivo postrasplante, pero constituye la localización de infección más frecuente en el posoperatorio inmediato.

Se diagnostica por:

- Disfunción del injerto.
- Cuadro clínico de sepsis del sistema urinario (fiebre, escalofrío, toma del estado general), que puede evolucionar a cuadros de *shock* séptico.
- Piuria.
- Cultivo de orina positivo.

Tratamiento

- Profiláctico.
 - Niveles adecuados de inmunosupresión.
 - Corrección de los trastornos de la vía urinaria que puedan facilitar el remanso de orina y la sepsis.
- Específico. Antimicrobianos de acuerdo a la etiología.

Complicaciones quirúrgicas

Incluye las complicaciones que son fundamentalmente atribuibles al acto operatorio del implante. Se dividen en vasculares, urológicas y sépticas.

Complicaciones vasculares

Trombosis arterial. La oclusión de la arteria renal se ha relacionado con una cirugía vascular laboriosa, condicionada por el estado de las arterias renales y las ilíacas, hipotensión en el posoperatorio inmediato y torsiones del pedículo vascular como factores precipitantes más frecuentes.

Las trombosis arteriales acontecen generalmente en las primeras horas o días postrasplante y se caracterizan por la presencia de oligoanuria, dependiendo de la diuresis residual del paciente. Ante la sospecha, la realización de un ultrasonido doppler renal permite definir si el injerto está o no perfundido. Si las exploraciones muestran la ausencia de flujo arterial, una arteriografía confirmará la presunción diagnóstica, mostrará el nivel de la obstrucción y si esta es completa o no. En la serie de pacientes aquí considerados, solo se diagnosticó 1 paciente, de donante vivo, con pérdida del injerto (0,6 %).

Efectuado el diagnóstico se procede a la revisión quirúrgica, la que derivará, salvo en casos excepcionales, en la nefrectomía del injerto.

De lo anterior se deduce que la actitud médico-quirúrgica debe ir dirigida a la prevención, cuidando al máximo la técnica quirúrgica de la extracción y del implante, y en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis, de accesos vasculares múltiples o de trasplantes previos indicar la profilaxis posoperatoria con heparina de bajo peso molecular.

Trombosis venosa. La oclusión de la vena renal obedece generalmente a problemas técnicos con la sutura venosa o una mala posición renal. Aparece precozmente, en las primeras horas

o días postrasplante y evoluciona con hematuria macroscópica y oliguria progresiva. El injerto suele palparse agrandado como consecuencia de la congestión renal y en ocasiones, debido a la extensión del trombo venoso hacia la vena ilíaca, puede aparecer un edema homolateral de la extremidad inferior. La angiogramografía renal y el ultrasonido doppler renal muestran ausencia de flujo vascular, y la flebografía confirmará el diagnóstico.

La revisión quirúrgica deriva habitualmente en la nefrectomía del injerto. En la serie de pacientes aquí considerados se presentaron 6 casos de trombosis venosa, solo uno diagnosticado en el posoperatorio inmediato, el resto se diagnosticaron pasada una semana, todos con pérdida del injerto.

Complicaciones urológicas

Linfocele. Consiste en la aparición de colecciones linfáticas adyacentes al injerto procedente de los linfáticos ilíacos o del seno renal. Con frecuencia son hallazgos casuales de exploraciones ecográficas rutinarias, pero cuando son voluminosos pueden apreciarse con la exploración física abdominal. Su sintomatología se deriva de la compresión de estructuras vecinas como el edema de la extremidad por compresión de la vena ilíaca o deterioro de la función renal por compresión de la vía urinaria. El diagnóstico diferencial se plantea con otras colecciones, fundamentalmente urinomas o hematomas. El contexto clínico suele ser orientador y la exploración ecográfica confirma el hematoma debido a la presencia de ecos internos; la punción y el análisis bioquímico de la colección permitirá distinguir si se trata de un trasudado, diagnóstico del linfocele, o de orina.

El tratamiento actual del linfocele se basa en el drenaje por punción, y en los casos recidivantes lavado a través de un catéter con povidona yodada, la que va esclerosando los vasos linfáticos abiertos. Sólo excepcionalmente requieren cirugía (realización de una ventana a la cavidad peritoneal o marsupialización).

Estenosis de la vía urinaria. Obedece a defectos en la técnica quirúrgica del implante o a isquemia y necrosis del uréter. Se localiza, en la mayoría de los casos, en el uréter terminal y evoluciona con deterioro de la función renal. En la ecografía se observa la presencia de ureterohidronefrosis y en el renograma isotópico y en la urografía intravenosa se observa un patrón de obstrucción urinaria.

La solución definitiva es quirúrgica, se procede a reimplantar el uréter en la vejiga o a suturar la vía del injerto al uréter del receptor.

Fístula urinaria. Las fístulas urinarias se desarrollan con escape de la orina al espacio perirrenal y el consiguiente deterioro de la función renal y aparición de dolor, aumento de volumen en la zona del injerto y en la región suprapúbica; también puede debutar con salida a través del sitio quirúrgico y los drenajes. Se deben a una técnica deficiente de implante del uréter o más comúnmente a necrosis isquémica de la vía.

Si se debe a una técnica deficiente del implante, puede corregirse manteniendo el sondaje vesical durante un tiempo prudencial hasta el cierre de la fístula y se puede obviar la cirugía.

En las necrosis isquémicas de la vía se recurre a técnicas endourológicas, como la colocación temporal de un catéter doble J. Es posible el cierre de la fístula sin recurrir a la cirugía. Su corrección debe estar a cargo del equipo quirúrgico (urólogo, cirujano).

Complicaciones sépticas

Infeción del sitio quirúrgico. Aparece como consecuencia de técnicas inadecuadas de asepsia y antisepsia o en los pacientes sometidos a múltiples manipulaciones. Una vez que se sospecha su presencia se procede al diagnóstico microbiológico y al tratamiento antibiótico específico.

Otras complicaciones

Es necesario diagnosticar y tratar otras complicaciones que pueden presentarse en el posoperatorio inmediato del trasplante renal.

Complicaciones cardiovasculares

Hipertensión arterial. Como mínimo, se presenta en el 75 % de los pacientes trasplantados. Constituyen factores de riesgo el trasplante renal de donante cadáver fallecido a causa de hemorragia cerebral o de edad avanzada, los esteroides y el uso de anticalcineurínicos, que están presentes en la mayoría de los protocolos de inmunosupresión, además de la presencia previa de HTA en el receptor.

Se tratará si la PAM es >110 mmHg. El tratamiento hipotensor se individualiza en función de las necesidades del paciente; de elección y si no existen contraindicaciones se inicia con el tratamiento habitual del paciente hipertenso; en caso de debut postrasplante se inicia con uno de los siguientes tratamientos o, si es necesario, la combinación de ellos:

- Antagonistas del calcio (amlodipino, nifedipina).
- Diuréticos
- Betabloqueantes
- Alfa-bloqueantes

En el posoperatorio inmediato se evitan los IECA y los ARAII debido al riesgo de disfunción renal y el diltiazem y el verapamil por la interacción con la ciclosporina/tacrolimus.

Complicaciones metabólicas

Hiper glucemia. Complicación muy frecuente en el posoperatorio inmediato, obedece a múltiples causas, las más frecuentes son:

- Uso de esteroides y anticalcineurínicos.
- Estrés metabólico.

Cuando la glucemia asciende por encima de 10 mmol/L, se trata con insulina en forma de bolos a dosis convencionales. En casos de mala respuesta se puede usar en infusión continua a dosis habituales. Debe realizarse seguimiento estricto del comportamiento de los niveles de glucemia con controles programados, según se administre en bolo o en infusión, para evitar hipoglucemia.

Complicaciones digestivas

Con la administración de dosis bajas de esteroides, en los actuales protocolos de inmunosupresión y con la generalización del empleo de los inhibidores de la bomba de protones (especialmente en pacientes con sintomatología o historia previa de enfermedad ulceropéptica) han disminuido en las primeras semanas postrasplante las complicaciones ulceropépticas.

La pancreatitis aguda es una complicación cuya incidencia en la población trasplantada oscila entre el 0,5 y 4 %. Se relaciona con frecuencia a la toxicidad por fármacos (ciclosporina, esteroides).

Egreso de la UCI

Si no aparecen complicaciones que lo contraindiquen el egreso se realiza, hacia el servicio de trasplante, cumplidas las primeras 48 h del posoperatorio inmediato.

Bibliografía

- Akinlolu, O., Morales, J. M., González Molina, M., Steffick, D. E., Luan, F. L., Merion, R. M., et al. (2013) And for the Scientific Registry of Transplant Recipients and the Spanish Chronic Allograft Study Group. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant Jan*, 28(1): 213–220.
- Alfonzo, Jorge P. (2013). Four Decades of Kidney Transplantation in Cuba. *MEDICC Review*, 15(1): 23-28.
- Cross, N. B., Webster, A. C., Masson, P., et al. (2009). Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003598.
- Fishman, J. A. (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 357:2601.
- Fishman, J. A., Issa, N. C. (2010). Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*, 24(2):273.
- Gill, J. S. (2008). Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 Supl 2:S29.
- Goldfarb Romyantzev, A. S., Smith, L., Shihab, F. S., Baird, B. C., Habib, A. N., Lin, S. J., Barenbaum, L. L. (2006). Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(3):563.
- Irish, W. D., McCollum, D. A., Tesi, R. J., Owen, A. B., Brennan, D. C., Bailly, J. E., Schnitzler, M. A. (2003). Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*, 14(11):2967.
- Kasike, B. L., Anjum, S., Shah, R., Skogen, J., Kandaswamy, C., Danielson, B., O'Shaughnessy, E. A., et al. (2004). Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 43(6):1071.
- Kamath, N. S., John, G. T., Neelakantan, N., et al. (2006). Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*, 8:140.
- Lechevallier, E., Dussol, B., Luccioni, A., Thirion, X., Vacher-Copomat, H., Jaber, K., Brunet, P., Leonetti, F., Lavelle, O., Coulange, C., Berland, Y. (1998). Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis*, 32(6):984.
- Lorens Figueroa, J. A., Rodríguez Silva, H. Vd. Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal. *Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras* (Legislación del derecho de autor, Reg. 2938—2006).
- Lorens Figueroa, J. A., Rodríguez Silva, H., Vd. Disfunción del injerto renal. *Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras* (Legislación del derecho de autor, Reg. 2938—2006)
- Lorens Figueroa, J. A., Rodríguez Silva, H. Vd. Manejo postoperatorio inmediato del trasplante renal. *Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras* (Legislación del derecho de autor, Reg. 2938—2006)
- Mármol, A., Fernández Vega, G. (2009). Eras de inmunosupresión. Décima Ley. En: Arce Bustabad, S. *Trasplante Renal y Enfermedad Renal Crónica. Sistema de leyes integradoras*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.116-21.
- Mármol, A., Pérez, A., Muños, L. C., Arce, S. (2009). Renal transplantation program in Cuba. *Transplantation proceeding*, 41: 3505- 3507.
- Mármol, A., Pérez, A., Pérez de Prado, J.C., Fernández Vega, S., Gutiérrez, F., Arce, S. (2009). Programa de trasplante renal en cuba. *Rev cubana med*, 48(4):238-243. ISSN 0034- 7523.
- Mangray, M., Vella, J. P. (2011). Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*, 57:331.
- Matesanz Aceo, R. (2010). Trasplante Iberoamérica. *Newsletter Transplant*, sept 15(1).
- Moll, S., Pascual, M. (2005). Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant*, 5(11):2611.
- Montgomery, R. A., Hardy, M. A, Jordan, S. C., Racusen, L. C., Ratner, L. E., Tyan, D. B., Zachary, A. A. (2004). Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols., Antibody Working Group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*, 78(2):181.
- Opelz, G., Döhler, B. (2008). Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation, Collaborative Transplant Study Report. *Transplantation*, 85(5):661.
- Quiroga, I., McShane, P., Koo, D. D., Gray, D., Friend, P. J., Fuggle, S., Darby, C. (2006). Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*, 21(6):1689.

- Saidi, R. F., Elias, N., Kawai, T., Hertl, M., Farrell, M. L., Goes, N., Wong, W., Hartono, C., Fishman, J. A., Kotton, C. N., Tolkoff-Rubin, N., Delmonico, F. L., Cosimi, A. B. (2007). Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *Am J Transplant*, 7(12):2769. *Semin Dial.* 2005, 18(6):505.
- Srinivas, T. R., Kaplan, B., Schold, J. D., Meier-Kriesche, H. U. (2005). The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation*, 80(2 Supl): S 211.
- William, R., Fajardo, C. (2013). Complicaciones urológicas y no urológicas en pacientes tratados con trasplante renal. *Urol.colomb*, XXII(3):34-41.
- Wong, W., Venetz, J. P., Tolkoff-Rubin, N., Pascual, M. (2005). Immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*, 80(3):289.
- Woo, Y. M., Gill, J. S., Johnson, N., Pereira, B. J., Hariharan, S. (2005). The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney Int*, 67(6):2407.



TÉCNICAS CONTINUAS DE REPLAZO RENAL EN CUIDADOS INTENSIVOS

Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez

Las técnicas continuas de remplazo renal (TCRR) comprenden un conjunto de modalidades terapéuticas caracterizadas por la circulación continua de sangre a través de circuitos extracorpóreos con el objetivo de depurarla. Como existen modalidades que no son necesariamente continuas, algunos autores utilizan un término más genérico, el de técnicas de depuración extracorpórea (TDE).

El químico Thomas Graham (Glasgow 1805-Londres 1869), en 1854 en la Universidad de Glasgow describió los principios del proceso que nombró como diálisis y junto a Richard Bright, médico británico (1889-1959) pronosticó su utilidad en el tratamiento del fallo renal, así como también que, para su uso clínico extendido, debían pasar alrededor de 60 años.

Georg Haas, médico alemán (1886-1971) realizó en la Universidad de Giessen la primera diálisis (o más bien el intento) en un ser humano. Canuló la arteria radial y la vena antecubital y purificó aproximadamente 150 cc de sangre en 15 min. Era el año 1924 (70 años después de los experimentos de Graham).

Willem Johan Kolff, médico holandés (1911-2009) en 1938, en la Universidad de Groningen, motivado por la agonía de un enfermo con fallo renal, comenzó a pensar en lo que sería la primera máquina de diálisis. Los primeros resultados no fueron satisfactorios, pero contribuyeron para que en 1945 pudiera realizar la primera hemodiálisis satisfactoria. Se trataba de una mujer de 67 años de edad en coma por uremia y que tras la diálisis logró sobrevivir por 7 años.

En 1977 Peter Kramer en Gottingen, Alemania, introduce la hemofiltración arteriovenosa continua (HAVC), técnica basada en un hemofiltro altamente permeable conectado a una arteria y a una vena mediante accesos vasculares de hemodiálisis modificada. El gradiente de presión arteriovenoso intercambiaba la sangre a través de un circuito extracorpóreo y no utilizaba bombas. De este modo se logró una producción lenta del ultrafiltrado, y la sustitución de líquidos se administró en modo postdilucional. Si bien la hemofiltración arteriovenosa continua representó un avance, la dependencia de la presión de la sangre del paciente para extraer el líquido y la morbilidad asociada con la canulación de la arteria femoral proporcionaron el fundamento para el desarrollo de otras técnicas. Después de la invención de la hemofiltración arteriovenosa continua, las dos principales novedades en la terapia de reemplazo renal continuo fueron la introducción de catéteres venosos de doble lumen y las bombas peristálticas. Los catéteres de doble lumen evitaron la necesidad de punción arterial y las bombas peristálticas facilitaron la utilización de mayores volúmenes de fluido. Estos avances y el uso de la diálisis a contracorriente comprenden el sistema de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) que se conoce en el cuidado intensivo moderno.

Indicación de las técnicas continuas de remplazo renal

La insuficiencia renal aguda (IRA) constituye una de las complicaciones más graves que puede presentar un paciente. Se acompaña de una mortalidad muy elevada, que se ha modificado muy poco a través de los años a pesar de los adelantos médicos, principalmente cuando ésta forma parte de un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Constituye la causa más frecuente de indicación de las técnicas continuas de remplazo renal, aunque existen otras causas, no relacionadas con insuficiencia renal aguda, para la indicación del procedimiento.

Renales

Una de las más complejas situaciones en la terapéutica médica es manejar los métodos de reemplazo artificial de la función renal en un paciente grave, mal hidratado por exceso o defecto, con complicación pulmonar y hemodinámicamente inestable. En esos pacientes habitualmente la diálisis convencional es mal tolerada o sencillamente inaplicable.

Afshinnia y colaboradores, con un estudio realizado entre 1998 y 2005, que incluyó 18 249 pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal aguda y necesidad de soporte dialítico, demostraron cómo el porcentaje de utilización de la hemodiálisis intermitente se mantiene estable en el tiempo, comparándola con las técnicas continuas de remplazo renal, que mostró un incremento del 9,9 % en el año 1998 y hasta el 18,3 % en el año 2005.

Al comparar las convencionales técnicas intermitentes con las técnicas continuas de remplazo renal no se observa una diferencia significativa en la mortalidad (aunque debería valorarse la severidad de la población incluida en cada técnica) pero sí existe consenso en que las técnicas continuas de remplazo renal son mejor toleradas en los pacientes críticos.

En el año 2007 fue publicado un metaanálisis de la Cochrane, en el que todas las variables que reflejaban inestabilidad hemodinámica como, porcentaje de hipotensión arterial, tensión arterial media, caída de la presión arterial sistólica o necesidad de dosis de fármacos vasopresores, mostraban una ventaja de las técnicas continuas frente a las intermitentes.

No renales

Las técnicas continuas de remplazo renal son una modalidad terapéutica de utilidad para pacientes con otros padecimientos no renales asociados.

Insuficiencia cardíaca congestiva y cirugía cardíaca. En el paciente con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria con edema pulmonar persistente, la hemofiltración lenta puede ser considerada como una nueva modalidad terapéutica. Las técnicas continuas de remplazo renal permiten una retirada continua y progresiva de fluidos del paciente sin episodios de hipotensión significativos que empeoren la hipoperfusión orgánica.

Hay varios elementos que explican la recuperación de estos pacientes: la mejoría de las presiones de llenado ventricular, la reducción de la precarga, el mantenimiento del volumen sanguíneo y la modulación del sistema renina-angiotensina, la reducción de la poscarga y el posible aclaramiento de sustancias depresoras de miocardio. Otro factor relevante es la disociación entre el transporte de sodio y agua durante las técnicas de hemofiltración. Todos estos elementos, junto con las características isotónicas del ultrafiltrado, pueden llevar a un relleno vascular continuo y a mejorar las condiciones hemodinámicas, difíciles de obtener mediante otras técnicas como la hemodiálisis.

Durante la cirugía cardíaca con empleo de circulación extracorpórea la hemofiltración ha demostrado ser beneficiosa para remover agua plasmática, así como los mediado-

res inflamatorios. Este beneficio se manifiesta en aquellos pacientes que llegan a la cirugía con insuficiencia cardiaca congestiva, hipovolémicos, con hiperpotasemia marcada o anemia severa.

El incremento del gasto cardiaco y la reducción paralela de las resistencias vasculares periféricas que se observan sugieren que las técnicas continuas de remplazo renal son un tratamiento de primera elección en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada con disfunción miocárdica y fallo cardiaco congestivo. Estas técnicas son bien toleradas y especialmente útiles en pacientes con fallo severo de la contractilidad cardiaca.

Síndrome de disfunción multiorgánica. El empleo de las técnicas continuas de remplazo renal para el tratamiento de los pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica condujo al descubrimiento de que no solo eran útiles para depurar toxinas urémicas, electrolitos y agua, sino también mediadores humorales de la sepsis y de la respuesta inflamatoria sistémica (interleucinas 1 y 6, factor activador de plaquetas y el factor de necrosis tumoral) principalmente por convección y adsorción.

Los enfermos que requieren cuidados especiales generalmente están infectados, sobrecargados de volumen, necesitados de soporte hemodinámico y ventilatorio, con severos trastornos hidrominerales, con disfunción renal y de otros órganos, así como con aumento del catabolismo. Las técnicas continuas de remplazo renal ofrecen ventajas importantes sobre la hemodiálisis convencional, especialmente debido a la estabilidad hemodinámica que permiten durante el procedimiento, pero también por la posibilidad de administrar soporte nutricional sin restricción de volumen y la capacidad de eliminar solutos de bajo peso molecular, mediadores de la inflamación y responsables del desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica y del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Fallo hepático. Entre los diferentes métodos desarrollados para realizar el soporte hepático extracorpóreo, el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), que basa su capacidad de destoxificación en las propiedades adsorbentes de la albúmina, es el que cuenta con mayor experiencia clínica publicada.

El MARS se utiliza como sistema de asistencia extracorpórea hepática con la finalidad de eliminar aquellas sustancias con efectos clínicos en el cuadro de insuficiencia hepática y como medida de soporte para mantener al paciente en buenas condiciones hasta la recuperación funcional del hígado nativo o hasta la disponibilidad de un órgano. Actualmente también se aplica en las disfunciones de injertos postrasplante.

La depuración con MARS consigue el aclaramiento de moléculas de tamaño mediano y sobre todo de aquellas que son transportadas por la albúmina y, por tanto, no eliminables con técnicas de depuración convencional. Este sistema depurador ha demostrado mejorar algunos parámetros clínicos como la encefalopatía hepática y la insuficiencia renal funcional asociada a la insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), además de parámetros de laboratorio como la bilirrubina, el amonio plasmático, la creatinina y el nitrógeno ureico.

Kantola y colaboradores concluyen en un estudio recientemente publicado, que el tratamiento con MARS es superior en costo-beneficio, en la insuficiencia hepática aguda grave, al tratamiento convencional.

Intoxicaciones. La aplicación de la hemofiltración para el tratamiento de las intoxicaciones tiene como base el transporte convectivo, el que extrae las moléculas más grandes con una mayor facilidad que la difusión (en la que se fundamenta la hemodiálisis). La terapia continua con cualquiera de las modalidades de hemofiltración permite obtener extracciones comparables con las que se obtienen con hemodiálisis cuando son evaluadas tras 24 h de aplicación de la técnica. Una ventaja adicional es la falta del efecto rebote en la concentración plasmática del

fármaco que se observa con la hemodiálisis. Por consiguiente, en aquellas intoxicaciones por sustancias hidrosolubles, con una baja unión a proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución aparente intermedio, y en las que la extracción puede realizarse con menos urgencia, parece razonable aplicar la hemofiltración, la cual permite la extracción de las sustancias con un peso molecular de hasta 10 000 da, mayor que el que permite la hemodiálisis (hasta 500 da).

Otras circunstancias que refuerzan la indicación de estas técnicas son las intoxicaciones asociadas a insuficiencia renal o desequilibrios hidroelectrolíticos, cuando el paciente está inestable hemodinamicamente o en pacientes con hipertensión intracraneal.

La hemofiltración, en cualquiera de sus modalidades, puede extraer tóxicos que poseen las características farmacocinéticas antes reseñadas (litio, procainamida, N-acetilprocainamida, disopiramida, digoxina, metotrexato, teofilina, fenitoína y fenobarbital).

Acidosis láctica. En la acidosis láctica la corrección del pH plasmático con bicarbonato no ha demostrado disminución de la mortalidad y puede tener efectos deletéreos (disminución del gasto cardíaco, sobrecarga de volumen, hiponatremia y aumento paradójico de los niveles de ácido láctico).

Las técnicas continuas de remplazo renal combinan la corrección ácido base con la eliminación del fármaco (en casos de ser secundaria a fármacos) y del lactato. Por otra parte, ha sido descrito un rebote en la producción de lactato en los pacientes tratados con sesiones cortas de diálisis. Esto sugiere que las técnicas continuas de remplazo renal podrían ser superiores a la hemodiálisis convencional, especialmente en casos con inestabilidad hemodinámica.

Alteraciones electrolíticas. Las técnicas continuas de remplazo renal pueden usarse para corregir los desequilibrios de agua y electrolitos. La hiponatremia o la hipernatremia puede corregirse no sólo cuando se logra una concentración plasmática de sodio normal, sino también porque se restaura el contenido normal del sodio corporal.

La hiperpotasemia al utilizar hemofiltración aislada se puede corregir, sin embargo, la eficacia para eliminar el potasio está directamente relacionada con la cantidad de ultrafiltrado y su reemplazamiento con soluciones sin potasio. La hemodiafiltración sería la más indicada en el caso de hiperpotasemias agudas.

Tratamiento de la hipertermia o hipotermia. Como un efecto adverso del empleo de las técnicas continuas de remplazo renal se encuentra la aparición de la hipotermia, efecto que a su vez puede ser utilizado como terapéutico en pacientes con hipertermia. En la actualidad se han utilizado estas técnicas para inducir hipotermia, como parte del protocolo de tratamiento de la encefalopatía hipóxica, tras parada cardiorrespiratoria en fibrilación ventricular, con resultados satisfactorios.

La posibilidad de utilizar un dispositivo regulador de temperatura en los equipos durante las técnicas continuas de remplazo renal permite su uso en el tratamiento de la hipotermia.

Rabdomiolisis y síndrome de aplastamiento. La insuficiencia renal aguda, secundaria al síndrome de aplastamiento, generalmente se comporta oligoanúrica e hipercatabólica y requiere soporte dialítico, precoz y periódico. La hemodiálisis será necesaria debido a la uremia y la hiperpotasemia que generalmente se presentan, así como para facilitar el necesario soporte nutricional parenteral. La generación de creatinina se eleva por la necrosis muscular y el hiper-catabolismo proteico, lo que, junto a la producción de otras sustancias y mediadores de acción deletérea, obligan a la diálisis diaria.

La hemodiálisis ha sido el procedimiento dialítico más utilizado como soporte depurador en espera de la recuperación de la función renal; sin embargo, se ha empleado recientemente la hemofiltración y la hemodiafiltración arteriovenosa continua ya que permiten procedimientos más fisiológicos en estos pacientes graves e inestables.

Niveles de evidencia

Para los pacientes en los que la diálisis convencional es mal tolerada o inaplicable, la indicación de técnicas continuas de remplazo renal tiene ventajas significativas. En la tabla 170.1 se muestran los niveles de evidencia para su indicación. Esta clasificación de los niveles de evidencia se toma de los estudios realizados por Sackett, Haynes, Guyatt y Tugwell (*Epidemiología clínica*, 1994).

Tabla 170.1. Niveles de evidencia para la indicación de las técnicas continuas de remplazo renal

Indicación	Nivel de evidencia
IRA	
Aclaramiento	Clase 1A
Balance hídrico	Clase 1A
Hemodinamia	Clase 1A
Mortalidad	Clase 2A
SDMO	
Oxigenación	Clase 1B
Hemodinamia	Clase 1B
Mortalidad	Clase 2B
Remoción de mediadores	Clase 2A
Insuficiencia cardiaca	Clase 2A
IHAG	Clase 2B
Síndrome de aplastamiento	Clase 2B
Intoxicaciones	
Litio	Clase 2B
Procaïnāmida	Clase 2B
Acidosis Láctica	Clase 2B
Desequilibrio hidroelectrolítico	Clase 1A
Hiper/Hipotermia	Clase 1A

El desarrollo de las técnicas continuas de remplazo renal ha devenido en un soporte insustituible para el manejo de los enfermos críticos con las indicaciones previamente expuestas. El desarrollo de la ingeniería médica ha propiciado una tecnología cada vez más precisa, la que le brinda al profesional seguridad en la monitorización estrecha del circuito extracorpóreo e información de soporte para la prescripción y la adecuación, todo lo cual redundo en una mayor seguridad con el empleo de estos equipos.

En el mercado existen diferentes modelos de equipos con principios de funcionamiento similares. En el servicio de medicina intensiva del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas se utiliza el Prismaflex, por lo que es el que se utilizará en este capítulo como referencia (Fig. 170.1).



Fig. 170.1. Prismaflex.

Características generales de las técnicas continuas de remplazo renal

Principales elementos comunes de las diferentes técnicas continuas de remplazo renal:

- Hemodinamicamente bien toleradas, con cambios mínimos y lentos de la osmolaridad plasmática, que evita la aparición de hipotensión arterial. Resultan de utilidad en el paciente con inestabilidad cardiovascular.
- Logran un buen control de la uremia y de los trastornos del medio interno lo que permite la estabilidad química.
- Permiten la eliminación de citocinas proinflamatorias.
- Muy efectivas para extraer los líquidos a la velocidad que se prescriba (poscirugía, edemas pulmonares, SDRA) sin comprometer la hemodinamia.
- Facilitan la utilización de nutrición parenteral y la administración de medicamentos endovenosos obligatorios al crear un espacio ilimitado por la ultrafiltración continua.
- Necesitan adiestramiento específico, no bastan los conocimientos adquiridos en el tratamiento habitual de los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
- La duración diaria de cada tratamiento es mayor de lo habitual y se emplean flujos sanguíneos y de líquido de diálisis generalmente inferiores a los tradicionales.
- Se necesita un trabajo de equipo.
- Las características cambiantes del paciente que necesita cuidados especiales con numerosos órganos afectados, hacen muy difícil la generalización y obligan, al equipo de atención,

a realizar valoraciones constantes, por lo que la prescripción y la adecuación resultan muy individualizadas y dinámicas, tanto, que incluso pueden variar no solo de un día a otro sino en horas, de acuerdo a la evolución del enfermo.

- Necesitan una monitorización clínica, mecánica y humoral constante, con un alto grado de especialización médica y de enfermería.

Para su mejor comprensión resulta oportuno precisar algunas definiciones y modalidades de las diferentes técnicas.

Definiciones:

- Terapias de reemplazo. Se denominan así a las empleadas tradicionalmente para controlar la acidosis, el desbalance hidroelectrolítico, la uremia y las intoxicaciones. Ejemplos: la hemodiálisis intermitente, la diálisis peritoneal y la ultrafiltración rápida de grandes volúmenes.
- Terapias de soporte. Se utilizan precozmente para mantener al paciente en equilibrio y combatir los efectos de las complicaciones originadas por otros órganos en falla, para tratar la sobrecarga de volumen sin uremia, pero sin una respuesta adecuada a los diuréticos, para permitir una adecuada nutrición parenteral y un uso más amplio de otros medicamentos. Puede utilizarse, aunque exista hipotensión o uso de aminos presoras.
- Técnicas lentas y continuas. Emplean flujos de sangre y de dializado menor que los habituales y durante periodos de tiempo mayores, pueden oscilar entre 6 h o más, incluso días.

Modalidades y nomenclatura:

- Hemodiálisis continua (HDC). Se realiza durante 6 h o más. Se emplean flujos sanguíneos y de dializado bajos (100-200 mL/min y 300 mL/min respectivamente), lo que la hace más tolerable para el paciente hemodinámicamente inestable. La cantidad de ultrafiltrado no excede los 3-6 L/24 h. La difusión constituye el método primario de eliminación de solutos. Debe realizarse siempre con el bicarbonato como sustancia amortiguadora en el dializado y no con acetato o lactato. Se debe tener en cuenta la eliminación de los diferentes medicamentos que está recibiendo el enfermo. Debido a los flujos sanguíneos bajos, y contrariamente a la hemodiálisis convencional, no existen ventajas en los aclaramientos al usar un dializador de alta eficiencia, al contrario, puede haber coagulación, ya que ha sido diseñado para flujos más elevados.
- Hemofiltración continua (HFC). Todo el transporte es convectivo, no se utiliza líquido de diálisis por lo que no hay difusión. Se utilizan grandes volúmenes de reposición (25-50 L en un día), en una cantidad directamente proporcional a la catabolia y a la generación de urea. Resulta imprescindible llevar un balance estricto porque fácilmente el paciente puede deshidratarse o ser hiperhidratado. Como la efectividad del procedimiento está dada por el volumen ultrafiltrado, hay que administrar grandes cantidades de líquidos como se expuso con anterioridad. El líquido puede administrarse antes del dializador (predilucional) o después de este (posdilucional). Aunque el predilucional es algo menos efectivo en los aclaramientos (10 % menos), tiene la ventaja de evitar la coagulación (en estos enfermos muchas veces no es posible usar heparina). El equipo médico determina el balance que quiere lograr en el enfermo. Puede ser necesario variar la estrategia durante el procedimiento. La hipotermia del enfermo al administrar grandes volúmenes de líquido obliga a calentar las soluciones endovenosas a una temperatura entre 36 y 37 °C. La monitorización humoral de diferentes parámetros permitirá la corrección endovenosa si fuera necesario (potasio, magnesio, fosfato, bicarbonato).
- Hemodiafiltración continua (HDFC). Resulta de una combinación de la hemodiálisis continua y la hemofiltración continua. Se utiliza solución de diálisis. El volumen de líquido ultrafiltrado

a través de las membranas altamente permeables no es tan elevado como en la hemofiltración y también se restituyen los líquidos pre o posdilucional, generalmente 20 L/día. El flujo sanguíneo empleado oscila entre 100-200 mL/min y el flujo promedio del dializado es de 25-50 L/día. Pueden realizarse infusiones pre- o posdilucionales y extraerse líquido de acuerdo al balance deseado, equilibrado con el volumen de infusión intravenosa.

- Ultrafiltración lenta continua (SCUF). No se utiliza solución de diálisis ni se infunden fluidos. Generalmente se ultrafiltran de 3-6 L/24 h. En la ultrafiltración aislada, la que se usaba tradicionalmente, el líquido se extrae en un espacio de tiempo mucho menor, por lo que es menos tolerada desde el punto de vista hemodinámico. Sus complicaciones son la hipotensión y la hiperpotasemia, esta última se produce por rebote al salir el potasio del espacio intracelular, aunque la existencia de esta complicación es controversial. No obstante, se recomienda normalizar las cifras de potasio con medicamentos o diálisis antes de efectuar el procedimiento.
- Hemodiálisis con albúmina (destoxificación hepática artificial). La insuficiencia hepática es un cuadro grave que necesita terapéutica de soporte con un objetivo principal, mantener al enfermo con vida hasta la recuperación de las funciones hepáticas propias o la realización exitosa de un trasplante del órgano.

El hígado tiene dos grandes funciones, la destoxificación y las metabólicas. Con los sistemas de depuración artificiales se logra suplir parcialmente la primera, para las funciones metabólicas (síntesis) se necesitan sistemas bioartificiales. Muchas veces coincide una falla hepática con una renal, lo que hace necesario un tratamiento depurador mucho más especializado. Se utiliza la albúmina humana en el líquido de diálisis para la remoción de los productos solubles en el agua y además las toxinas unidas a la albúmina. Mientras mayor sea el diámetro de los poros de la membrana y mayor la concentración de albúmina del líquido de diálisis, mayor será la cantidad de bilirrubina eliminada, así como de otras toxinas y citoquinas (interleucinas, interferones y factor de necrosis tumoral) unidas a la albúmina; se producen efectos beneficiosos sobre el cerebro, el hígado, los riñones y el corazón. Este método debe combinarse con la hemodiálisis continua empleando el bicarbonato como *buffer* para depurar las toxinas más pequeñas como el amonio y los aminoácidos aromáticos.

Las hemodiálisis intermitentes incrementan la presión intracraneal en los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave, por lo que el método de elección en estos enfermos serían las técnicas continuas de remplazo renal. Una opción sería el uso de manitol para disminuir el edema cerebral, combinándolo con una hemofiltración continua. Los sistemas de soporte hepático, con un alto costo, emplean grandes cantidades de albúmina en un circuito cerrado reciclable (600 mL al 20 %).

El sistema MARS se compone de 3 circuitos: sanguíneo 150-200 mL/min con dializador capilar de alta permeabilidad; albúmina al 20 %, 600 mL, con un flujo de 150 mL/h y el sistema de depuración extrarrenal, hemodiafiltración venovenosa continua. La técnica consiste en la realización de una diálisis con baño de albúmina, una membrana de gran tamaño de poro y posteriormente un tratamiento de hemodiafiltración convencional sobre la albúmina. En un primer circuito se extrae la sangre del paciente con toxinas lipofílicas unidas a proteínas (bilirrubina), que son absorbidas continuamente a un lado de la membrana por la solución de albúmina al 20 %, pasan también la membrana moléculas de tamaño medio. Esta solución de albúmina cargada de productos tóxicos sufre un tratamiento de hemodiafiltración para eliminar las moléculas hidrosolubles (creatinina, urea y amonio) y posteriormente se regenera su capacidad ligadora de toxinas lipofílicas pasando a través de una columna de carbón activo y una segunda de resina de intercambio aniónico. Con este sistema se consiguen aumentar las moléculas eliminadas, inclu-

yendo en el perfil de aclaramiento a las moléculas de tamaño medio y, sobre todo aquellas que son transportadas por la albúmina.

La regeneración de la albúmina hace que el tratamiento sea factible en el aspecto económico. Además, ofrece un alto nivel de seguridad, es muy bien tolerada y tiene menos efectos secundarios que la diálisis (Fig. 170.2).

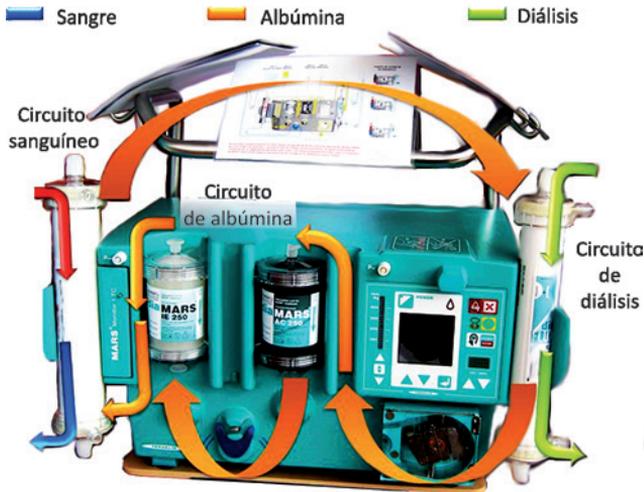


Fig. 170.2. Sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System).

- Terapias híbridas. Combina las ventajas de las diálisis intermitentes (alto aclaramiento difusivo, menor costo y mayor disponibilidad tecnológica en las unidades) con las de las terapias continuas (mejor tolerancia hemodinámica, aclaramiento convectivo y adsorción, uso de líquido de diálisis estéril).
- Hemodiálisis continua de alto flujo. El flujo sanguíneo empleado es también lento (50-200 mL/min), pero el flujo del líquido de diálisis es mayor (50-200 mL/min). Recircula y retrofiltra.

Componentes de un equipo de depuración extracorpórea

Como se expone en el principio del capítulo el desarrollo de la ingeniería médica propició la creación de los equipos de depuración extracorpórea con una tecnología cada vez más precisa y segura.

Los componentes fundamentales de un equipo de depuración extracorpórea son:

- Acceso vascular.
- Sistema de líneas de fluidos y hemáticas:
 - Arterial.
 - Venoso.
 - Ultrafiltrado.
 - Diálisis.
 - Reposición.
- Filtro.
- Fluidos.

Resulta conveniente antes de seleccionar el sitio donde se piensa colocar el catéter, realizar un examen físico adecuado para evitar zonas donde ya el paciente ha recibido otras punciones o

existen lesiones en la piel o trastornos circulatorios, analizar si en el futuro ese sitio podría no ser conveniente por alguna razón y obtener un ultrasonido doppler de los vasos del cuello, subclavia y femorales.

Vía de acceso vascular. En la actualidad la vía de acceso vascular preferida para las técnicas continuas de remplazo renal es la venovenosa, prácticamente se ha abandonando la arteriovenosa por sus inconvenientes. Se utiliza un catéter de doble luz. Los sitios de colocación pueden ser la vena yugular derecha, la vena yugular izquierda, las venas femorales y como una última opción las venas subclavias. Si se considera que el tiempo de utilización de esta vía será inferior a 21 días, se emplean catéteres temporales, si el periodo puede ser mayor se emplean catéteres permanentes.

Los catéteres a usar deben ser biocompatibles, no trombogénicos, cada luz debe tener un diámetro interno de 2 mm, suficientemente flexibles pero que no se acoden o doblen, lo que puede suceder principalmente justo antes de penetrar en la piel. Debe respetarse la colocación de la rama arterial (salida de la sangre del paciente) en el extremo del catéter, generalmente de color rojo, y de la rama venosa (retorno de la sangre al paciente) en el extremo azul; de lo contrario aumentará la recirculación de una forma importante y disminuirá la eficiencia del procedimiento. Lo correcto es que el extremo interno de la luz (por donde se extrae la sangre aun no depurada) se encuentre distal al corazón, y el otro extremo de la luz (por donde la sangre retorna ya depurada) se encuentre más cercano al órgano (Fig. 170.3).

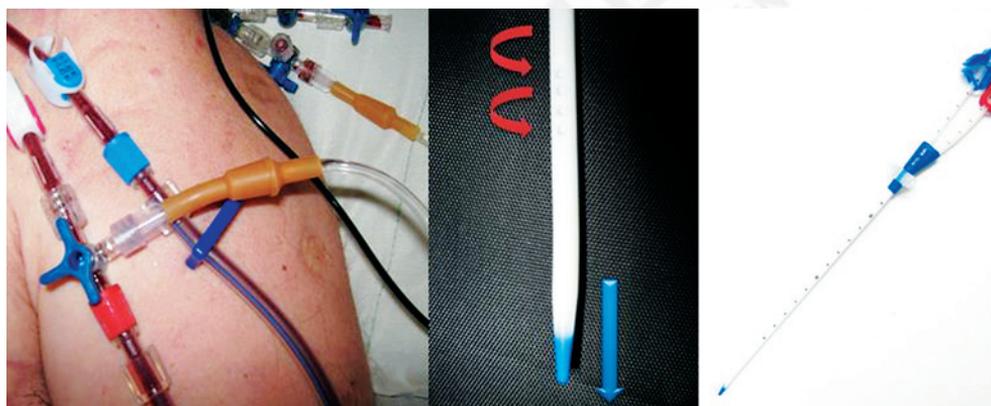


Fig. 170.3. Catéter centrovenoso con su rama arterial y venosa.

Componentes de la línea arterial. La línea arterial o de entrada al filtro, también llamada aferente es la línea que conduce la sangre, desde el catéter hasta el filtro, por medio de una bomba peristáltica llamada bomba de sangre. Se identifica con el color rojo y está compuesta por:

- Acceso para anticoagulación o infusión de líquido prefiltro en el circuito hemático.
- Toma de muestras. Es el primer elemento del circuito, se encuentra a la salida del catéter. Hay que tener en cuenta que, aunque se denomine línea arterial, la sangre es venosa.
- Sensor de presión arterial. Descifra la fuerza o succión que debe ejercer la bomba de sangre para obtener un flujo de sangre predeterminedo.
- Bomba de sangre. Bomba peristáltica que conduce la sangre desde el paciente hacia el filtro. Después de la bomba existen dos accesos a los que van conectadas la jeringuilla de anticoagulación y la de entrada del líquido de sustitución prefiltro.

- Toma de muestras. La sangre que pasa a este nivel ya está mezclada con el líquido de sustitución y la heparina, si los hay. No es el lugar más correcto para la extracción de muestras.
- Sensor de presión del filtro. Traduce la resistencia que ejercen los capilares del filtro al paso de la sangre.
- La línea arterial o de entrada termina con una conexión en el polo arterial del filtro, situado siempre en el extremo opuesto a la línea de diálisis ya que son líquidos que van siempre en direcciones opuestas.

Componentes de la línea venosa. La línea venosa o de retorno al paciente, también llamada eferente, conduce la sangre, ya depurada, desde el filtro al catéter del paciente. Se identifica con el color azul y está compuesta por:

- Conexión al polo venoso del filtro.
- Toma de muestras. La sangre que pasa a este nivel es sangre ya depurada mezclada con heparina y líquidos de sustitución, si los hay. No es el más apropiado para determinaciones analíticas, pero sí para conocer el estado de heparinización de la sangre que pasa por el circuito. Se utiliza para la aplicación del protocolo de heparinización del circuito extracorpóreo.
- Cámara venosa. Llamada también de expansión o desgasificación. Su función es atrapar las pequeñas burbujas de aire que existan en el circuito. Tiene a su vez 3 componentes:
 - Entrada de sangre de línea venosa.
 - Entrada del líquido de sustitución posfiltro. El líquido se deposita encima de la sangre produciendo un movimiento similar a las turbulencias, sirve para que la sangre no se coagule y para que las burbujas de aire, cuando entren en la cámara de aire, vayan hacia arriba minimizando el contacto con la sangre. Las fluctuaciones en la presión ejercida por la columna de aire las recibe el sensor de presión de retorno, el que convierte la presión en una señal eléctrica.
 - Sensor de presión de retorno. Traduce la resistencia al retorno de la sangre desde el filtro hasta el paciente.
- Detector de burbujas. Identifica mediante ultrasonidos el paso de las burbujas activando la pinza y así evitar el paso de aire de la línea venosa al paciente.
- Pinza de seguridad. Se cierra automáticamente con la detección de burbujas de aire, cierra la línea venosa.
- Conexión *luer-lock* a la luz venosa del catéter del paciente.
- Calentador. Accesorio externo.

Componentes de la línea del efluente. El efluente es la suma del ultrafiltrado y el líquido de diálisis. El ultrafiltrado es la suma de la solución de sustitución y la de extracción. La salida de la línea del filtro está situada en el orificio lateral más próximo al polo arterial. En el Prismaflex está situado en la parte inferior del filtro. Consta de varias partes:

- Sensor de presión del efluente. Traduce la presión que existe en el compartimento del efluente. Es un parámetro indispensable para conocer el estado del filtro.
- Detector de fugas hemáticas. Indica si existe rotura de algún capilar que provoque la pérdida de componentes hemáticos al compartimento del efluente. Se comprueba mediante la toma y el análisis de una muestra.
- Toma de muestras.
- Bomba de efluente. Bomba peristáltica que conduce el efluente hacia la bolsa de recogida.
- Sistema de balance horario gravimétrico. Sistema colector, generalmente lo constituye una bolsa instalable en una balanza.

Componentes de la línea de diálisis. La línea de diálisis conecta el líquido de diálisis con el orificio lateral próximo al polo venoso del filtro (siempre en sentido contrario a la dirección de la sangre). Se identifica con el color verde y tiene 2 partes:

- Bolsa de líquido de diálisis colocada en la balanza correspondiente.
- Bomba de diálisis para determinar el flujo deseado y garantizar el paso del líquido de diálisis al filtro.

Si la terapia solicitada no necesita líquido de diálisis (CVVH), la bomba puede ser utilizada para transportar la solución desde una segunda bolsa de solución de sustitución (la que se coloca en una báscula verde) a la cámara venosa de la línea de retorno, de esta manera es posible combinar y administrar el líquido de sustitución pre y posfiltro.

Componentes de la línea de reposición. Se identifica con el color violeta. Transporta la solución de sustitución desde la bolsa de la báscula al circuito de la sangre; esta solución es necesaria para sustituir la cantidad de ultrafiltrado que se pauta en el tratamiento del paciente. La solución se puede incorporar antes o después del filtro. En el circuito Prismaflex la sustitución prefiltro se realiza en la línea de entrada después de la bomba de sangre, y la sustitución posfiltro en la cámara de expansión de la línea venosa. Si no se utiliza diálisis, la bomba de ésta (verde) permite inyectar solución de sustitución posfiltro y se puede combinar su administración pre- y posfiltro en los porcentajes que se deseen fijar. Si se utiliza diálisis, el líquido de sustitución se podrá administrar 100 % prefiltro o 100 % posfiltro. Sus componentes son:

- Bolsa de líquido de sustitución colocada en la balanza correspondiente.
- Bomba de sustitución o reinyección que permite determinar el flujo deseado y garantizar el paso del líquido de sustitución al circuito, en el acceso seleccionado.
- Calentador. Accesorio externo

Filtro. Componentes. El filtro está compuesto por miles de capilares porosos que conforman la membrana semipermeable, la que debe ser biocompatible, de alta permeabilidad, baja resistencia para permitir el paso de las moléculas y con capacidad de adsorción de sustancias que se deseen depurar. Tiene un compartimento venoso y un compartimento del efluente (Fig. 170.4).



Fig. 170.4. Filtro M100 (AN69) con membrana de poliacrilonitrilo biocompatible de 0,9 m² de superficie.

Composición de la máquina de diálisis

La máquina de diálisis está compuesta por el sistema de bombas, el de sensores de presión y el de seguridad.

Sistema de bombas (Fig. 170.5):

- Sangre. Conduce la sangre del paciente al filtro.
- Efluente. Bombea el ultrafiltrado, el líquido de diálisis o el flujo de solución de la bomba previa de sangre (PBP), desde el compartimento del efluente hasta la bolsa del efluente. Controla el flujo al que tiene que funcionar dependiendo de los flujos de las bombas del efluente, diálisis o PBP.
- Solución de sustitución o reinfusión. Bombea la solución de sustitución pre o posfiltro.
- Diálisis. Para las terapias CVVHD y CVVHDF bombea líquido de diálisis al compartimento del efluente del filtro. Para la terapia CVVH, si se ha escogido el suministro de solución de sustitución posfiltro y la bolsa de sustitución en el circuito de la sangre posfiltro.
- PBP (citratos). Bombea solución de anticoagulación o sustitución al inicio de la línea de entrada, antes de la bomba de sangre.
- Bomba de heparina. Suministra el anticoagulante u otra solución de una jeringa al circuito de la sangre.

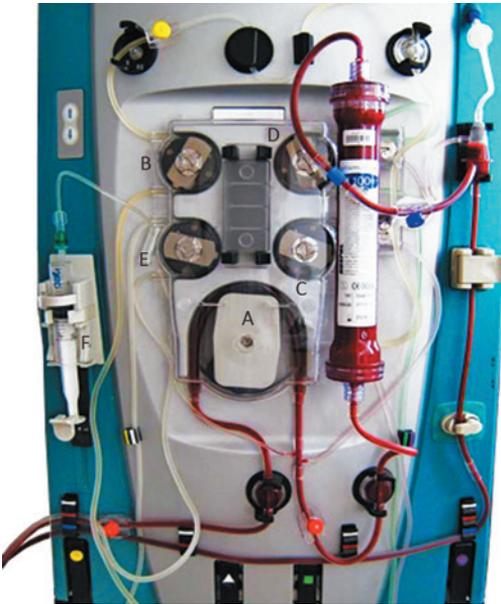


Fig. 170.5. Sistema de bombas. A. Sangre, B. Efluente, C. Solución de sustitución, D. Diálisis, E. PBP, F. Heparina.

Sistema de sensores de presión (Fig. 170.6):

- Presión arterial o de entrada.
- Presión del filtro.
- Presión venosa o de retorno.
- Presión del efluente.

Sistema de seguridad (Fig. 170.7):

- Cámara de expansión o atrapaburbujas en la línea de retorno. Evita que las burbujas puedan pasar a la línea venosa, permite el acceso a la solución de reinfusión posfiltro y permite la medición de la presión de retorno.

- Detector de aire en la línea de retorno, después de la cámara atrapaburbujas. Le sigue una pinza que se cierra si detecta aire en la línea.
- Detector de fugas hemáticas en la línea del efluente. Detecta cambios de color en el efluente por una posible fuga de sangre debido a la rotura de los capilares del compartimento venoso.



Fig. 170.6. Sensores de presión. A. Presión arterial o de entrada, B. Presión de filtro, C. Presión venosa o de retorno, D. Presión del efluente.



Fig. 170.7. Sistema de seguridad. A. Cámara atrapaburbujas, B. Detector de aire, C. Detector de fugas hemáticas.

Sistema de básculas (Fig. 170.8): Realiza el control independiente del peso de las bolsas de líquido. La máquina utiliza el peso para controlar con precisión el ultrafiltrado del plasma y la extracción de líquido del paciente, por lo que si se cambia alguna bolsa sin que la máquina avise, se le debe registrar. Cuando las bolsas están casi vacías o la del efluente llena, suena una alarma.



Fig. 170.8. Sistema de básculas. De izquierda a derecha: efluente, PBP, diálisis, reposición.

La máquina además efectúa la monitorización de presiones (Tabla 170.2). Monitorización diagnóstica sobre el funcionamiento de sus distintos componentes, sensores de presión, para la rápida actuación. De esta manera se prolonga la vida útil del filtro.

Tabla 170.2. Valores normales de presiones y factores de los que dependen

Variable	Valor normal	Depende de:
Presión arterial o de entrada	-50/-150 mmHg	Catéter Línea prebomba Flujo
Presión venosa o de retorno	+50/+150 mmHg	Flujo Línea venosa Catéter
Presión de filtro	+100/+250 mmHg	Estado del filtro Flujo
Presión del efluente	positiva o negativa	Flujo Flujo de ultrafiltrado Capilares funcionantes del filtro
Presión transmembrana	<200 mmHg	Trabajo del filtro, >200 coagulación inminente del filtro

Anticoagulación en las técnicas continuas de remplazo renal

El flujo sanguíneo lento que se emplea en estos procedimientos favorece la coagulación del sistema extracorpóreo. En un paciente grave, posiblemente con una coagulopatía compleja, con posibilidades de sangramiento o de trombosis, incluso de ambos al unísono, que necesite del procedimiento con circulación extracorpórea, se deberán balancear los riesgos con los beneficios de la anticoagulación.

Una opción puede ser no utilizar anticoagulantes, la hemofiltración y la hemodiafiltración con predilución ofrecen la ventaja de evitar la coagulación del dializador sin la necesidad de emplear los anticoagulantes.

Esquema de heparinización:

- Lavar el dializador y las ramas con 5000 U de heparina sódica disueltas en 1 L de solución salina fisiológica.
- Inyectar, inicialmente, 5000 U de heparina sódica en la línea arterial, al entrar la sangre al filtro.
- Mantener, posteriormente, una infusión continua de 5-10 U/Kg/h.
- Monitorización. Mantener un tiempo parcial de tromboplastina en la rama arterial de 40-45 s y de más de 65 s en la rama venosa.

Otras opciones de anticoagulación:

- Anticoagulación regional con heparina y sulfato de protamina.
- Anticoagulación regional con citrato y calcio.

Recomendaciones de las diferentes modalidades

Resulta imposible establecer normas de tratamiento debido a las diferentes características de los pacientes y sus necesidades, las unidades asistenciales, las posibilidades tecnológicas y la experiencia individual de los equipos de salud. Esto hace que ante una misma situación puedan tomarse diferentes acciones y ser todas correctas. Se presentan algunas recomendaciones generales que pueden ser enriquecidas en la medida en que se enfrenten los diferentes retos (Tabla 170.3).

Tabla 170.3. Recomendaciones de acuerdo a cada situación clínica

Situación clínica	TCRR recomendada
Insuficiencia renal aguda aislada	Hemodiálisis
Sobrehidratación aislada	Ultrafiltración
Posquirúrgico con disfunción renal ligera	Hemofiltración
Posquirúrgico con uremia	Hemodiafiltración
Insuficiencia hepática	Hemodiálisis con albúmina
Insuficiencia hepática y renal	Hemodiálisis con albúmina más hemodiafiltración
Síndrome de disfunción multiorgánica	Hemodiafiltración

Experiencia, controversias y consensos

Con el objetivo de evaluar el efecto de la hemodiafiltración venovenosa continua en la hemodinámica sistémica y cerebral, oxigenación y metabolismo, así como en la sobrevida de pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica, se realizó un estudio observacional de series de casos. Se incluyeron 18 pacientes (11 hombres, 7 mujeres) con edades entre 24 y 78 años ingresados en el Servicio de Cuidados Intensivos del CIMEQ con diagnóstico de síndrome de disfunción multiorgánica, a los que se les aplicó hemodiafiltración venovenosa continua.

En el estudio se utilizaron variables generales (hemodinámicas sistémicas y cerebrales, de oxigenación y metabólicas), que se evaluaron inmediatamente antes de iniciar el procedimiento y a las 12 h posteriores, así como el resultado final al momento del alta. Se realizó una comparación de los valores medios mediante la prueba t de Student de las variables evaluadas, en los dos tiempos.

El análisis fue realizado en dos grupos de pacientes de acuerdo con la causa:

- Grupo 1. Síndrome de disfunción multiorgánica secundario a sepsis (Grupo sepsis).
- Grupo 2. Síndrome de disfunción multiorgánica de causas no sépticas (Grupo no sepsis).

Se determinó la razón estandarizada de mortalidad (REM) en los dos grupos. La eficacia en la sobrevida se evaluó como una REM <0,9.

Resultados: Después de 12 h de hemodiafiltración venovenosa continua, en el grupo 1 se observó una mejoría en todas las variables estudiadas, con significación estadística excepto la dosis de norepinefrina y la hemodinamia cerebral, aunque mostraron una mejoría evolutiva. La sobrevida fue de 64 % y la REM de 0,66, en comparación con el grupo 2, donde la sobrevida fue del 0 % y la REM de 2,13. En el grupo 2, excepto la temperatura, el resto de las variables no mostró mejoría significativa con el procedimiento terapéutico.

Las conclusiones del estudio fueron que la hemodiafiltración venovenosa continua, aplicada a pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica de causa séptica, mejora variables de hemodinamia sistémica y cerebral, de oxigenación y metabólicas de forma significativa, que se traducen finalmente en una mejor sobrevida. En los pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica no séptico no hay beneficios evidentes en la sobrevida.

En la actualidad se mantienen las controversias relacionadas con el momento de iniciar las técnicas continuas de remplazo renal y sus efectos en la sobrevida. El juicio clínico y la utilización de los biomarcadores (en un futuro cercano) son elementos de importancia para tomar la decisión de inicio. La dosis de 20-25 mL/kg/h, calculada en el efluente, parece tener consenso acerca de un adecuado riesgo-beneficio en pacientes sépticos con fallo renal.

Bibliografía

- Abdo, A. A., Castellanos, R., Rocha, M., Hernández, E., Leal, G., Suárez, J. *et al.* (2012). Continuous venovenous hemodiafiltration in patients with multiple organ dysfunction syndrome in an intensive care unit. *MEDICC Rev. Jul*, 14(3):26-30.
- Ahmed, A. R., Obilana, A., Lappin, D. (2019). Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting. *Crit Care Res Pract*, Jul 16:6948710.
- Bagshaw, S., Chakravarthi, M., Ricci, Z., Tolwani, A., Neri, M., De Rosa, S, *et al.* (2016). Precision Continuous Renal Replacement Therapy and Solute Control. *Blood Purif*, 42:238-247.
- Bagshaw, S. M., Wald, R. (2018). Indications and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy Application. *Contrib Nephrol*, 194:25-37.
- Bellomo, R., Martensson, J., Lo S., Kaukonen, K., Cass, A., Gallagher, M., *et al.* (2016). Femoral Access and Delivery of Continuous Renal Replacement Therapy Dose. *Blood Purif*, 41:11-17.
- Broman, M. E., Hansson, F., Vincent, J. L., Bodelsson, M. (2019). Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One*, 14(8):e0220444.

- Christiansen, S., Pedersen, L., Gammelager, H., Layton, J. B., Brookhart, M. A., et al. (2017). Timing of renal replacement therapy and long-term risk of chronic kidney disease and death in intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care*, 21(1):326.
- Clark, W. R., Leblanc, M., Ricci, Z., Ronco, C. (2017). Quantification and Dosing of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Reappraisal. *Blood Purif*, 44:140-155
- Douvrin, A., Malhi, G., Hiremath, S., Mc Intyre, L., Silver, S. A., Bagshaw, S. M., et al. (2018). Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*, 22(1):41.
- Featherstone, P. J., Ball, C. M. (2019). A brief history of haemodialysis and continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*, 47(3):220-222.
- Gerth, H. U., Pohlen, M., Thölking, G., Pavenstädt, H., Brand, M., Hüsing-Kabar, A., et al. (2017). Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med*, 45(10):1616-1624.
- Hanish, S. I., Stein, D. M., Scalea, J. R., Essien, E. O., Thurman, P., Hutson, W. R., et al. (2017). Molecular Adsorbent Recirculating System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. *Ann Surg*, 266(4):677-684.
- Heung, M., Yessayan, L. (2017). Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Controversies and Consensus. *Crit Care Clin*, 33(2):365-378
- Hicks, S. B., Tabibian, J. H. (2017). Molecular Adsorbent Recirculating System as a Diagnostic and Therapeutic Modality. *J Mol Genet Med*, 11(4). pii: 301.
- Honore, P. M., De Bels, D., Redant, S., Spapen, H. D. (2019). Eliminating endotoxin by polymyxin B hemoperfusion and/or continuous renal replacement therapy: should the focus be on timing, dosing, and type of renal euration? *Ann Intensive Care*, 9(1):35.
- Honore, P. M., Jacobs, R., De Waele, E., Spapen, H. D. (2017). Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 49(5):412-418.
- Li, P., Qu, L. P., Qi, D., Shen, B., Wang, Y. M., Xu, J. R., et al. (2017). High-dose versus low-dose haemofiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7(10):e014171.
- Li, Y., Li, H., Zhang, D. (2019). Timing of continuous renal replacement therapy in patients with septic AKI: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(33):e16800.
- Meersch, M., Zarbock, A. (2018). Renal replacement therapy in critically ill patients: who, when, why, and how. *Curr Opin Anaesthesiol*, (2):151-157.
- Neri, M., Villa, G., Garzotto, F., Bagshaw, S., Bellomo, R., Cerda, J., et al. (2016). Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*, 20(1):318.
- O'Brien, Z., Cass, A., Cole, L., Finfer, S., Gallagher, M., Mc Arthur, C., et al. (2017). Higher versus Lower Continuous Renal Replacement Therapy Intensity in Critically ill Patients with Liver Dysfunction. *Blood Purif*, 45(1-3):36-43.
- Rabindranath, K., Adams, J., MacLeod, A. M., Muirhead, N. (2007). Intermitent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*, (3): CD003773.
- Rhee, H., Jang, G. S., Han, M., Park, I. S., Kim, I. Y., Song, S. H., et al. (2017). The role of the specialized team in the operation of continuous renal replacement therapy: a single-center experience. *BMC Nephrol*, 18(1):332.
- Ricci, Z., Romagnoli, S., Ronco, C., La Manna, G. (2018). From Continuous Renal Replacement Therapies to Multiple Organ Support Therapy. *Contrib Nephrol*, 194:155-169.
- Ricci, Z., Romagnoli, S. (2018). Technical Complications of Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol*, 194:99-108.
- Salvatori, G., Ricci, Z., Bonello, M., Ratamarat, R., Intini, V., Brendolan, A. (2004). First clinical trial for a new CRRT machine: The Prismaflex. *Int J Artif Organs*, 27(5): 404-9.
- Sanz, M., Hidalgo, F., García-Fernández, N. (2018). Anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *An Sist Sanit Navar*, 0(0):63673.
- Shaw, A. R., Mueller, B. A. (2017). Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis*, 24(4):219-227.
- Sigwalt, F., Bouteleux, A., Dambricourt, F., Asselborn, T., Moriceau, F., Rimmelé, T. (2018). Clinical Complications of Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol*, 194:109-117.

- Tomasa Irriguible, T. M., Sabater Riera, J., Poch López de Briñas, E., Fort Ros, J., Lloret Cora, M. J., Roca Antònio, J., *et al.* (2017). Current practice in continuous renal replacement therapy: An epidemiological multicenter study. *Med Intensiva*, 41(4):216-226.
- Tsipotis, E., Shuja, A., Jaber, B. L. (2015). Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis*, 22(5):382-90.
- Vaara, S. T., Bellomo, R. (2018). Extra-Renal Indications for Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol*, 194:90-98.
- Villa, G., Neri, M., Ronco, C., Cerdá, J. (2018). Prescription and Delivery of the Right Continuous Renal Replacement Therapies Dose. *Contrib Nephrol*, 194:38-50.
- Yoon, B. R., Leem, A. Y., Park, M. S., Kim, Y. S., Chung, K. S. (2019). Optimal timing of initiating continuous renal replacement therapy in septic shock patients with acute kidney injury. *Sci Rep*, 9(1):11981.
- Zha, J., Li, C., Cheng, G., Huang, L., Bai, Z., Fang, C. (2019). The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(16):e15257.





Enfermedades emergentes y reemergentes

Dra. Lilia María Ortega González

Dr. C. Armando Caballero López

Capítulo 171. Dengue	107
<i>Dra. Dalilis Druyet Castillo y Dr. C. Armando Caballero López</i>	
Capítulo 172. Fiebres hemorrágicas virales	124
<i>Dra. Lilia María Ortega González y Dr. Wilder Reinoso Fernández</i>	
Capítulo 173. Enfermedades por Hantavirus	137
<i>Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font</i>	
Capítulo 174. Chikungunya	146
<i>Dr. Daniel González Rubio</i>	
Capítulo 175. Síndrome respiratorio grave agudo	150
<i>Dr. Hubert Blas Rivero Martínez y Dr. Jorge Alain Caballero Font</i>	
Capítulo 176. Gripe aviar y nuevos subtipos de virus respiratorios	156
<i>Dra. Milena Duque Vizcaíno</i>	
Capítulo 177. Influenza A (H1N1)	163
<i>Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font</i>	
Capítulo 178. Cólera	183
<i>Dr. José Manuel Torres Maceo y Dr. C. Armando Caballero López</i>	
Capítulo 179. Leptospirosis grave	198
<i>Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font</i>	
Capítulo 180. Paludismo en unidades de cuidados intensivos	212
<i>Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López</i>	
Capítulo 181. Legionelosis	229
<i>Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font</i>	
Capítulo 182. Ántrax	235
<i>Dra. Lilia María Ortega González</i>	
Capítulo 183. Viruela	239
<i>Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font</i>	
Capítulo 184. Botulismo	243
<i>Dra. Rosa María Arocha Hernández y Dr. Armando David Caballero Font</i>	
Capítulo 185. Complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida	253
<i>Dra. Lilia María Ortega González, Dr. Omar Batista Kuchinski, Dr. Jesús Valdés Casanova y Dr. Jorge Pérez Ávila</i>	

DENGUE

Dra. Dalilis Druyet Castillo y Dr. C. Armando Caballero López

Desde finales del siglo pasado, el mundo ha enfrentado la reemergencia y emergencia de diversas enfermedades infecciosas. La fiebre del dengue (FD) y su forma severa, el dengue grave/síndrome de *shock* del dengue (DG/SSD) constituyen en la actualidad la principal enfermedad viral transmitida por artrópodos en términos de mortalidad y morbilidad. El dengue se transmite por mosquitos del género *Aedes*, fue descrito por primera vez en 1780 por Benjamín Rush en Filadelfia, Pensilvania, EE. UU. Hasta el momento se han descrito cinco serotipos de este virus, que circulan principalmente en países del Sudeste Asiático, del Pacífico Occidental y de América Latina y el Caribe, por lo que la enfermedad se considera tropical.

Concepto

Es una enfermedad infecciosa aguda, febril, causada por un flavivirus y transmitida por mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* fundamentalmente) aunque también se ha comprobado transmisión por *A. albopictus*.

Epidemiología

El dengue es la arbovirosis más importante a escala mundial, se estima que produce 50 millones de infecciones por año y más de 20 000 muertes en más de 100 países. Se calcula que más de 2500 millones de personas viven en zonas de riesgo. La enfermedad provoca gran afección social y económica. La OMS considera que el dengue es uno de los principales problemas de salud de la humanidad en la actualidad.

La primera gran epidemia de dengue hemorrágico en América ocurrió en Cuba, en 1981, con un saldo de miles de enfermos y 158 fallecidos. Aunque se logró controlar en poco más de cuatro meses, con un costo de más de 103 millones de dólares estadounidenses, y la región no tuvo nuevas epidemias durante siete años, la circulación simultánea de varios serotipos en un mismo país (hiperendemia) ha perpetuado el riesgo existente aún, de nuevas epidemias en esta forma grave de dengue.

La situación epidemiológica del dengue a escala global, y particularmente en la región de las Américas, entraña grandes riesgos, sobre todo para los países pobres donde las condiciones económicas, sociales, medioambientales y climáticas favorecen los sitios de cría del vector, con elevados niveles de densidad y de transmisión viral de producirse la entrada de alguno de los serotipos del virus.

Si se considera lo antes mencionado, se espera que en los próximos años se observará un incremento de la enfermedad con mayor gravedad del cuadro clínico, desarrollo de cuadros atípicos por dengue y la aparición de cepas más virulentas por su asociación al desarrollo de cuadros severos, así como por su potencial de mayor capacidad de transmisión.

Etiología

Agente causal. El virus del dengue es un virus ARN que cuenta con cinco serotipos denominados dengue 1 (D1), dengue 2 (D2), dengue 3 (D3), dengue 4 (D4) y dengue 5 (D5).

Huésped. El hombre, los mosquitos del género *Aedes* y algunos primates.

Los seres humanos son los únicos capaces de expresar de forma clínica la infección por el virus del dengue.

Transmisión. Se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes* infectada. Luego que el mosquito pica a un individuo enfermo, el virus lleva a cabo un ciclo de multiplicación, entre 2 y 15 días de duración (casi siempre 7 días) requerido para hacerse infectivo, denominado periodo de incubación extrínseco; a partir de este momento el mosquito es portador del virus, continúa infectado para el resto de su vida y transmite la enfermedad cada vez que pique.

Periodo de incubación. El virus se puede encontrar en la sangre de una persona después de los 5 a 6 días de haber sido picada por un mosquito infectado, coincidiendo aproximadamente con el tiempo en que los primeros síntomas se manifiestan (aunque puede ser de 3 a 14 días).

Periodo de transmisibilidad. Desde el día antes de la fiebre hasta su final (promedio de 5 días).

Cuadro clínico

El cuadro clínico es el propio de una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica, varía en ocasiones de un paciente a otro, puede evolucionar desde la forma asintomática no grave a la forma sintomática y grave. Después de un periodo de incubación entre 5 y 8 días, aparece un cuadro viral abrupto que puede pasar por tres fases clínicas: febril, crítica y de recuperación.

Fase febril

Tiene dos fases la febril temprana y la febril propiamente dicha.

Fase febril temprana. Desde el punto de vista clínico esta fase puede ser difícil de distinguir de otras enfermedades febriles agudas. La prueba de torniquete positiva aumenta la probabilidad en el diagnóstico de dengue, esta se considera positiva cuando existen 20 petequias o más en 2,5 cm².

Fase febril propiamente dicha. Esta fase dura de 2 a 7 días, los pacientes presentan fiebre alta y repentina que puede ser bimodal. Se acompaña de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular. Síntomas comunes gastrointestinales que incluyen anorexia, percepción distorsionada del sabor de los alimentos, náuseas y vómitos. Algunos pacientes pudieran presentar otros síntomas que incluyen odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. Además de estas características clínicas son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave.

Signos de alarma

Los signos de alarma del dengue deben ser vigilados de manera estricta y permanente por los médicos de asistencia que atienden pacientes con esta afección en cualquier lugar donde se

encuentren, ya que su identificación y tratamiento oportuno serán elementos de consideración para evitar la muerte y lograr su recuperación. Los signos de alarma más conocidos son:

- Taquicardia e hipotensión: quizás son los signos de alarma más importantes, que requieren rápido y eficaz tratamiento, buscar la causa e ingresar al paciente en una unidad de atención al grave. La fiebre no aumenta la frecuencia cardiaca en el dengue, y las bradicardias se presentan en pocos casos atribuidos a la propiedad cronotrópica del virus del dengue.
- Dolor abdominal intenso y continuo: en epigastrio hay dolor reflejo debido a extravasación de líquido en zonas para- y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos en la región retroperitoneal. El engrosamiento súbito de la vesícula biliar por extravasación de plasma puede provocar dolor en el hipocondrio derecho. La extravasación también ocurre en las paredes intestinales ocasionando dolor abdominal en cualquier localización, puede simular un abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico, infarto intestinal).
- Vómito persistente: tres o más episodios en 1 h o cinco vómitos o más en 6 h impiden adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia, lo cual obliga al médico a evaluar la necesidad de hidratación parenteral.
- Acumulación de líquidos: derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico, edema perivesicular sin asociarse a dificultad respiratoria ni compromiso hemodinámico. Como estos signos clínicamente no son fáciles de detectar, se necesita la ayuda de las imágenes (ultrasonido y ecocardiografía) ante la sospecha clínica de su existencia.
- Diarreas: puede formar parte del síndrome de escape capilar, requiere la identificación precoz y el tratamiento eficaz, aunque debido a la hipovolemia que provoca, es necesario hacer un buen diagnóstico diferencial para identificar otras causas que no tengan que ver con el dengue, pero se relacionan con la morbilidad y mortalidad de la afección.
- Sangrado de mucosas: hemorragias de moderada intensidad (gingivorragia, metrorragia, hematuria, sangrado digestivo alto). Se ha insistido mucho en que la hemorragia del dengue no ocasiona *shock*, per se, aunque puede suceder si se asocia al síndrome de escape capilar y/o sangrados profusos y grandes, de causa definida (embarazo ectópico, sangrado digestivo alto por úlcera péptica de estrés o gastritis hemorrágica), herida por arma blanca, etcétera.
- Hematócrito: relación hematócrito/hemoglobina menor que 3,3; el aumento del hematócrito es un signo de elevada sospecha de síndrome de escape capilar, sobre todo en la fase crítica del dengue, debido al aumento del hematócrito que origina la hipovolemia por deshidratación, sin cambios en las cifras de hemoglobina. Además, si existe disminución progresiva de plaquetas, atribuidas al dengue y no a otras causas conocidas, la gravedad del caso será extrema, lo cual requerirá con urgencia la reposición de las pérdidas de la volemia y tratar la trombocitopenia al mismo tiempo, si se llega a considerar que la trombocitopenia sucede por causa distinta al dengue.
- Conciencia: irritabilidad significativa o letargia, con Glasgow menor que 15, lo cual se atribuye a bajo gasto cerebral por pérdidas de la volemia.
- Palidez exagerada: ante su presencia con bajo hematócrito y hemoglobina, se piensa en un sangrado asociado al dengue, que se debe diagnosticar y tratar con rapidez.

Aunque en la fase febril existen menos signos de alarma que en la fase crítica, estos deben vigilarse de forma estricta, con más dedicación y eficacia en la fase crítica.

Fase crítica

Aparece cuando la temperatura desciende a 37,5 °C o menos, se mantiene por debajo de este nivel durante los primeros 3 a 7 días de la enfermedad.

El inicio de la fase crítica se caracteriza por aumento de la permeabilidad capilar, con los niveles del hematócrito con extravasación de plasma, clínicamente, por lo general dura de 24 a 48 h. Se asocia con hemorragias de la mucosa nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragias), así como con sangrado vaginal en mujeres de edad fértil (metrorragia o hipermenorrea). Leucopenia con neutropenia y linfocitosis entre el 15 y 20 % de formas atípicas, seguida de rápida disminución del recuento de plaquetas, suele preceder a extravasaciones de plasma.

Los pacientes que no tienen gran aumento de la permeabilidad mejoran, mientras que los de mayor permeabilidad pueden empeorar debido a la pérdida de volumen plasmático, por lo que presentan poliserositis (derrame pleural y ascitis) o hipoproteinemia, varían con el grado de extravasación plasmática, de esto depende que puedan ser clínicamente detectables, así como del volumen de líquido administrado.

Shock hipovolémico: cuando el volumen crítico del plasma se pierde por extravasación o por hemorragias principalmente del aparato digestivo (hematemesis, melena), pero puede hacerlo en el pulmón y en el sistema nervioso central. Acidosis metabólica y coagulopatías como resultado del deterioro progresivo secundario a la hipoperfusión de órganos. En las hemorragias graves en lugar de leucopenia puede observarse aumento en el recuento total de glóbulos blancos. El compromiso de órganos puede provocar hepatitis grave, encefalitis, mielitis transversa, aplasia medular, síndrome de Guillain Barré, neuropatía motora multifocal, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome hemofagocítico, miocarditis, y afectar el pulmón, el intestino y el páncreas, aunque sobre este último se dispone de poca información, prácticamente todas estas complicaciones del dengue agravan la situación del paciente y lo hacen susceptible de cuidados intensivos.

Importante: pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico y reflejan la intensidad de la extravasación del plasma, la radiografía de tórax, la ecocardiografía abdominal o ambas, así como el aumento del hematócrito, el estrechamiento de la presión arterial o diferencial, o presión de pulso y el descenso de la presión arterial media.

Fase de recuperación

Se inicia cuando el paciente sobrevive a la fase crítica, esta no excede de 48 a 72 h. En esta fase tiene lugar la reabsorción gradual del líquido extravasado, la cual regresa del comportamiento extravascular al intravascular. Evoluciona con mejoría del estado general del paciente, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se incrementa la diuresis. Puede presentarse una erupción en forma de “islas blancas en un mar rojo”, asimismo, puede producirse prurito generalizado. Es común la bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas, estabilización del hematócrito debido al efecto de dilución del líquido reabsorbido. Los glóbulos blancos comienzan a subir poco después de la desaparición de la fiebre lo que continúa la recuperación en el número de plaquetas. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento, si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos durante la fase crítica o la de recuperación. También puede aparecer edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

Clasificación clínica de los pacientes con dengue

Dengue sin signos de alarma

Se considerarán aquellos que mejoran clínicamente después del descenso de la fiebre.

Paciente sin signos de alarma. El paciente vive en áreas endémicas de dengue o viaja hacia ellas, presenta fiebre y dos o más manifestaciones siguientes: náuseas, vómitos, exantemas,

mialgias, artralgias, petequias o test positivo del torniquete, leucopenia. Al examen de laboratorio: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ácido nucleico, cultivo, serología. IgM dengue: detección de anticuerpo en sangre, se realiza después del quinto día de la enfermedad.

En los adultos se caracteriza por cuadro clínico florido y típico, presentan todos los síntomas y signos descritos durante varios días (no más de una semana), luego pasan a una convalecencia que puede durar semanas.

Dengue con signos de alarma

Son los pacientes que empeoran con el descenso de la fiebre y presentan signos de alarma. Casi siempre los que presentan signos de alarma se recuperan con la rehidratación intravenosa temprana, no obstante, algunos pueden deteriorarse de manera progresiva, que se consideran como casos de dengue grave.

Paciente con signos de alarma. Dolor abdominal intenso y continuo que no se asocia con la hepatomegalia de aparición brusca, ni a erosiones de la mucosa gástrica, es reflejo y se asocia a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal.

El engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma puede provocar dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado como colecistitis alitiásica. La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que de forma brusca aumentan de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa, lo que provoca dolor abdominal en cualquier localización. La intensidad del dolor puede simular un cuadro de abdomen agudo.

Pueden presentar vómitos persistentes de tres o más episodios en 1 h, o cinco o más en 6 h. Impide la hidratación oral y contribuye a la hipovolemia que se traduce clínicamente por hipotensión arterial. Este signo ha sido reconocido como un signo clínico de gravedad.

La acumulación de líquidos se manifiesta por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico, y se detecta mediante estudios radiográficos o ultrasonido, sin que se asocie a dificultad respiratoria ni compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave.

El sangrado de mucosas puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena o riñón [hematuria]). Alteraciones del estado de la conciencia suele aparecer irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargia), con puntaje en la escala de coma de Glasgow menor que 15. Descenso brusco de la temperatura hasta la hipotermia, asociado o no con decaimiento o lipotimia. Hepatomegalia mayor que 2 cm debajo del margen costal.

Al examen de laboratorio: aumento del hematócrito junto con rápido descenso de las plaquetas.

Dengue grave

- Escape importante de plasma que implica:
 - *Shock*: síndrome de *shock* de dengue.
 - Acumulación de fluidos en pulmón, y disnea.
- Sangrado grave según evaluación del clínico.
- Daño orgánico grave:
 - Hígado: aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa mayor o igual que 1000 UI.
 - Sistema nervioso central: alteraciones sensitivas.
 - Corazón y otros órganos.

Complicaciones

Shock. Se produce por lo general cuando disminuye la fiebre, secundario al incremento de la permeabilidad vascular. Ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (rango de 3 a 7 días) de la enfermedad, y casi siempre es precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del *shock* el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión arterial sistólica también provoca taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede obtener en la medición una presión sistólica normal y subestimar la situación crítica del enfermo.

Los pacientes en estado de *shock* por dengue con frecuencia permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene, lo que implica disminución de la presión diferencial o del pulso y de la presión arterial media. En estudios más avanzados ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El *shock* y la hipoxemia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a evolución clínica muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no existe fase caliente del *shock*, este es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.

Se considera que un paciente está en *shock* cuando:

- La presión del pulso (la diferencia entre las presiones sistólicas y diastólicas) es de 20 mmHg o menor, o existen signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y adultos. En los adultos cuando la presión del pulso es 20 mmHg o menor, puede indicar un *shock* más grave. La hipotensión suele asociarse con *shock* prolongado, que con frecuencia se complica por sangrado importante. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión.
- Las hemorragias graves ocurren por múltiples causas: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, trombocitopenia, entre otras. En el dengue grave pueden existir alteraciones de la coagulación, pero estas no suelen ser suficientes como para causar hemorragias graves. Cuando ocurre un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un *shock* profundo, junto con hipoxemia y acidosis, que pueden conducir a fallo orgánico múltiple y coagulopatías de consumo. También ocurre hemorragia masiva sin *shock* prolongado y ese sangrado masivo suele ser criterio de dengue grave, si el médico lo considera así. Ese tipo de hemorragia se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINE o corticosteroides.
- Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o *shock*. Este compromiso serio de órganos es cuando solo existe criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afección de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad de dengue), así como aumento exagerado de las enzimas, trastornos de la coagulación (particularmente, prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas. La miocarditis por dengue se expresa sobre todo por bradicardia (a veces, taquicardia supraventricular), inversión de la onda T y disfunción ventricular: hay alteración de la función diastólica y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente por convulsiones y trastornos de la conciencia. Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con *shock* profundo y en ocasiones la situación se complica debido a sobrecarga de líquidos.

Otras complicaciones menos frecuentes del dengue ya se han mencionado como formas de presentación raras de la enfermedad.

La presencia de comorbilidades en los pacientes puede significar un importante riesgo de muerte por dengue.

Diagnóstico

Interrogatorio. Este debe incluir fecha de inicio de los síntomas (fiebre), presencia de signos de alarma, evacuaciones líquidas, cambios en el estado de la conciencia, diuresis, existencia de otros miembros de la familia con el diagnóstico de dengue o antecedentes de viajes a áreas endémicas, coexistencia de obesidad, embarazo, asma, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad con 60 años y más.

Adecuado examen físico. Evaluar el estado mental mediante la escala de Glasgow, evaluar el estado hemodinámico con la medición del pulso y la tensión arterial, determinación de la presión arterial media, evaluar la presencia de derrames pleurales, taquipnea, respiración de Kussmaul, comprobar la presencia de dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia, identificar la presencia de exantemas, petequias o signos de Herman “mar rojo con islas blancas”, búsqueda de manifestaciones hemorragicas espontáneas o provocadas, realizar prueba de torniquete (repetir si previamente fue negativa), tener en cuenta que con frecuencia es negativa en obesos y durante el *shock* y en la fase I.

Evaluación de los resultados de laboratorio. Cuadro hemático completo inicial: hematócrito en la fase febril temprana que representa el valor basal del paciente. Una disminución en el recuento de leucocitos hace probable el diagnóstico de dengue. La disminución rápida en el número de plaquetas, concurrente con un hematócrito que aumenta en relación con el basal, es sugestiva de progresión a la fase crítica de extravasación plasmática. Estudios adicionales como: pruebas de función hepática, glicemia, albúmina, electrolitos séricos, urea y creatinina séricas, bicarbonato o lactato sérico, enzimas cardíacas y examen parcial de orina, o en su defecto densidad urinaria.

Resultados de laboratorio esperados:

- Hemograma: leucocitosis o leucopenia, resulta frecuente la linfocitosis con linfocitos atípicos. Aumento del hematócrito igual o por encima del 20 % (hemoconcentración).
- Coagulograma: trombocitopenia (frecuentemente por debajo de $100 \times 10^9/L$ en la fiebre hemorrágica por dengue [FHD]), en los casos más graves se puede observar tiempo de protrombina prolongado.
- Orina: hematuria, albuminuria.
- Hemoquímica: elevación de las transaminasas y de los niveles séricos de urea, hipoalbuminemia.
- Rayos X de tórax: derrame pleural, edema pulmonar y alveolar.
- Ultrasonido abdominal: ascitis, engrosamiento de las paredes de la vesícula biliar.
- Serología:
 - Captación por Elisa (MAC-Elisa) de anticuerpos IgM, identifica anticuerpos específicos del dengue, los cuales son detectables entre 6 y 10 días del comienzo de la enfermedad en alrededor del 95 % de los casos. Estos anticuerpos descienden a niveles no detectables entre 30 y 60 días. Requiere solo una muestra sérica y es la recomendada.
 - Inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento, neutralización (requieren muestras séricas pareadas).

En laboratorios de referencia pueden utilizarse otros métodos:

- Aislamiento del virus (en suero o material de autopsia).
- Demostración de antígeno del virus (tejido de autopsia, suero, líquido cefalorraquídeo) por inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o Elisa.
- Detección de secuencias genómicas de virus mediante PCR en sangre y tejidos.

Como técnicas auxiliares en el diagnóstico pueden utilizarse las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento, Elisa, captación de anticuerpos IgG e IgM, así como

las de neutralización. El virus se aísla de la sangre por inoculación de mosquitos o por técnicas de cultivo celular de mosquitos o vertebrados y después se identifican con anticuerpos monoclonales con especificidad de tipo.

Además, se pueden evaluar el examen combinado del lactato venoso periférico (LVP) y la acumulación de líquidos con una sensibilidad y especificidad (de moderadas a altas) para el diagnóstico del dengue grave (evidencia de nivel 2 o nivel medio).

En el diagnóstico del dengue grave la medición del $LVP \geq 2,5$ mmol/L en el momento del ingreso presentó una sensibilidad del 65 % (IC: 95; 40,8-84,6 %) y una especificidad del 96,2 % (IC: 95; 90,5-99 %).

En relación con la acumulación de líquido tuvo una sensibilidad del 75 % (IC: 95; 50,9-91,3 %) y una especificidad del 90,5 % (IC: 95; 83,2-95,3 %).

La combinación de medición del $LVP \geq 2,5$ mmol/L en el momento del ingreso y la acumulación clínica de líquido presentó lo siguiente:

- Sensibilidad: 90 % (IC: 95; 68,3-98,8 %).
- Especificidad: 87,6 % (IC: 95; 79,8-93,2 %).
- Valor predictivo positivo: 58,1 % (IC: 95; 39,1-75,4 %).
- Valor predictivo negativo: 97,9 % (IC: 95; 92,5-99,7 %).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del dengue se realiza según las fases de mayor importancia clínica (fase febril y fase crítica).

En la fase febril se consideran los diagnósticos siguientes:

- Enfermedad tipo influenza (influenza, sarampión, fiebre chikungunya, mononucleosis infecciosa, VIH, COVID-19).
- Enfermedades con erupción cutánea: (rubéola, sarampión, escarlatina, infección meningocócica, toxicodermia, rickettsiosis y erlichiosis).
- Enfermedades diarreicas: (rotavirus, otras infecciones entéricas).
- Enfermedades con manifestaciones neurológicas: (meningoencefalitis, convulsiones febriles).

La fase inmune o crítica puede tener también varios diagnósticos diferenciales, que se catalogan de la manera siguiente:

- Infecciones: gastroenteritis aguda, malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, tífus, hepatitis viral, VIH, sepsis grave, *shock* séptico, hantavirus, leishmaniasis visceral, fiebre amarilla.
- Neoplasias malignas: leucemias, linfomas y otras neoplasias.
- Otros cuadros clínicos: abdomen agudo (apendicitis, colecistitis), cetoacidosis diabética, acidosis láctica, leucopenia y trombocitopenia con sangrado o sin él, alteraciones plaquetarias, fallo renal, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), lupus eritematoso sistémico (LES) y anemias hemolíticas.

Prevención

Varias formulaciones vacunales, actualmente en investigación, entre ellas dengvaxia, TDV (TAK-003) de Takeda y DENVax, así como la vacuna quimérica viva atenuada y tetravalente en tres dosis (TV003).

La vacuna CYD-TDV (dengvaxia) se encuentra licenciada en algunos países endémicos para su uso, en personas entre 9 y 45 años de edad. La Organización Mundial de la Salud sugiere el uso de la vacuna CYD-TDV como parte de los programas de control del dengue, solo si se garantiza el mínimo de riesgos a las personas seronegativas expuestas. Esta vacuna es segura y eficaz en individuos seropositivos, aunque se asocia con aumento del riesgo de dengue grave en los

seronegativos. Su eficacia es mayor que el 25 % contra los serotipos 1, 3 y 4, pero no contra el serotipo 2 en niños sanos de la región de Asia-Pacífico (evidencia de nivel 1, probablemente confiable). Sin embargo, parece ser efectiva contra el serotipo 2 en niños y adolescentes sanos de América Latina (evidencia de nivel 2 o nivel medio).

La aparición del serogrupo dengue-5 debida a transformaciones genéticas en el ciclo sexual de este virus del dengue en animales, a diferencia de los serogrupos 1, 2, 3 y 4 que se han descrito en el ciclo sexual del virus del dengue en el ser humano, posibilita que en un futuro aparezcan muchos serogrupos del virus del dengue procedentes de animales infectados, lo cual provocaría gran dificultad para encontrar una vacuna contra esta entidad, suficientemente efectiva en porcentaje y duración, como elemento de importancia para su control.

Tratamiento

No existe tratamiento específico, en la actualidad no se cuenta con una vacuna disponible. No se dispone hoy día de droga antiviral efectiva, y la única alternativa posible es la erradicación del vector. No se recomienda el uso de corticoides en el *shock* por dengue, pues no se ha demostrado insuficiencia de cortisol durante la fase aguda de la fiebre hemorrágica por dengue, por el contrario, los pacientes que más elevado tienen el cortisol son los que presentan *shock* por dengue.

A pesar de que no existe un medicamento específico para tratar esta enfermedad, existe un tratamiento basado en las manifestaciones clínicas que ha demostrado reducir la mortalidad.

El objetivo principal de la estrategia del tratamiento de dengue es la prevención del *shock* o su tratamiento precoz y enérgico, mediante el uso adecuado de los cristaloides.

Con las experiencias cubanas en las epidemias de dengue se ha establecido modificar la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los grupos terapéuticos A, B y C.

Clasificación de grupos terapéuticos para el dengue

- Grupo A: pacientes que pueden ser tratados en el hogar o en instituciones con condiciones mínimas.
- Grupo B1: pacientes internados en hospitales o policlínicos con signos de alarma menores.
- Grupo B2: pacientes internados en salas de cuidados intermedios con signos de alarma mayores.
- Grupo C: pacientes internados en salas de terapia intensiva con dengue grave.

Grupo A

- Pacientes que toleran bien volúmenes adecuados de líquidos por vía oral tienen diuresis normal, no presentan signos de alarma, ni otra condición clínica asociada (edades extremas de la vida, enfermedades crónicas como sicklemya, diabetes mellitus, úlcera péptica, asma bronquial e hipertensión arterial, tratamiento con esteroides, alcoholismo, gestantes o puérperas, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad) o riesgo social. Los enfermos que tengan alguna de estas comorbilidades o riesgos sociales, no deben permanecer en su casa con signos sospechosos de dengue; estos formarán parte del grupo B1.
- Realizar análisis: hematócrito, hemoglobina cada 48 h hasta 2 días después de desaparecida la fiebre.
- Reposo relativo con mosquitero permanente hasta que termine la fase febril.
- Líquidos en adultos: 1500 mL diarios de agua.

- Niños: líquidos abundantes por vía oral (leche, jugos de frutas naturales, sales de rehidratación oral o agua de arroz. Precaución con el uso del agua.
- Paracetamol en adultos: de 500 a 1 000 mg por v.o. cada 4-6 h para controlar la fiebre.
- Paracetamol en niños: de 10 a 15 mg/kg cada 6 h.

Grupo B1

- Realizar análisis: hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas y leucocitos antes de hidratar al paciente.
- Hidratación por vía oral según la condición preexistente.
- Si no tolera la vía oral, iniciar hidratación intravenosa con cristaloides a razón de 2 a 3 mL/kg/h.
- Vigilar estrechamente los signos vitales.
- Tratamiento sintomático igual que en el grupo A.
- Buscar signos de alarma hasta 48 h después de desaparecida la fiebre.
- Realizar análisis: hematocrito, hemoglobina, diario o cada 2 días.
- Detectar, vigilar y analizar los antecedentes patológicos personales.

Grupo B2

- Realizar análisis: hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas y leucocitos antes de hidratar al paciente.
- Administrar solución: salina al 0,9 % o ringer lactato en dosis de 10 mL/kg en la primera hora.
- Si en la evaluación horaria no existe mejoría clínica y la diuresis es menor que 1 mL/kg/h, repetir las dosis de cristaloides una o dos veces.
- Si en la evaluación horaria hay mejoría clínica y la diuresis es mayor que 1 mL/kg/h, reducir el goteo de los cristaloides de 5 a 7 mL/kg/h en las siguientes 2-4 h y continuar su reducción de forma gradual.
- Mantenga la vía oral siempre que no existan contraindicaciones.
- Si hay empeoramiento de los signos vitales y/o aumento de hematocrito, evaluar la posibilidad de dengue grave.
- Si empeoran los signos vitales y/o descenso del hematocrito, considerar la persistencia y la gravedad de hemorragias o hemorragias ocultas y evaluarlo como dengue grave.
- Control de los signos vitales y la perfusión periférica cada 1-4 h.
- Hematocrito durante la rehidratación cada 12-24 h hasta las 24 o 48 h después de desaparecida la fiebre y recuperada la vía oral.
- Medición de la glucemia, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), fibrinógeno, enzimas hepáticas, proteínas totales y albúmina.

Signos que indican mejoría

Diuresis adecuada. Disminución del hematocrito por debajo del valor de base en un paciente estable. La vía oral se mantiene según la tolerancia del paciente, aun en presencia de signos de alarma.

El seguimiento médico y de enfermería de los pacientes con signos de alarma debe ser: seguimiento estricto y controlado hasta que el riesgo pase. Debe mantenerse adecuado balance de líquidos y electrolitos. Se debe vigilar:

- Signos vitales y de perfusión periférica cada hora, hasta que el paciente esté fuera de la fase crítica (durante las primeras 4 h, si la evolución es satisfactoria y luego cada 4 h).
- Diuresis cada hora (en las siguientes 4 h).
- Hematocrito (antes del reemplazo de líquidos y después de él, luego cada 12 a 24 h).
- Glucosa (antes del reemplazo de líquidos y repetir según necesidad, cada 12 a 24 h).
- Otros estudios (según el órgano afectado y enfermedad asociada).

Grupo C

Pacientes en shock con diagnóstico de dengue grave que requieren tratamiento en unidades de cuidado intensivo. Los pacientes con dengue que deben ser ingresados en las unidades de terapia intensiva presenta lo siguiente:

- Shock por extravasación de plasma.
- Sangrado profuso considerado importante desde el punto de vista clínico.
- Acumulación de líquidos con dificultad respiratoria.
- Compromiso grave de órganos: miocarditis, encefalitis, derrame pericárdico, hepatitis, pancreatitis, distrés respiratorio, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, aplasia medular, síndrome hemofagocítico, encefalitis aguda diseminada, hemorragia gastrointestinal grave, neuropatía motora multifocal, etc.
- Dengue sin *shock*, pero con signos de alarma graves: hipotensión y taquicardia, dolor abdominal persistente, vómitos reiterativos, sangrado mucoso asociado a otros sangrados, diarreas profusas, etc.

Rehidratación intravenosa con cristaloideos a razón de 20 mL/kg de peso del paciente entre 15 y 30 min. Observar la evolución del paciente, si desaparecen los signos de *shock*, disminuir el volumen de líquidos a 10 mL/kg en una hora, durante 1 o 2 h y repetir el hematócrito.

Si la evolución clínica es favorable y el segundo hematócrito disminuye respecto al primero, disminuir el volumen de hidratación a razón de 5 a 7 mL/kg por hora durante 2 a 6 h, según la evolución del paciente; luego de 2 a 3 mL/h hasta 24 a 48 h de acuerdo con el estado del paciente.

Después del primer bolo de hidratación, si el paciente continúa con signos de *shock*, repita la dosis de volumen de cristaloideos a razón de 20 mL/kg/h y tome una nueva muestra para hematócrito. Si con ese volumen de líquidos el paciente mejora, desaparece el *shock* y disminuye el hematócrito, continuar con el aporte de líquidos tal como se refirió antes para el paciente con evolución favorable.

Si luego de haber administrado dos bolos de hidratación intravenosa, el paciente continuó inestable y el hematócrito se mantiene alto comparado con el de base, se debe administrar un tercer bolo de cristaloideos en igual dosis. Si con este tercer bolo el paciente muestra mejoría clínica, disminuir progresivamente los volúmenes de hidratación intravenosa, como se ha referido antes. Durante la administración de volumen a goteo rápido (20 mL/kg/h), en cualquiera de las tres condiciones antes mencionadas, se deben considerar la edad de los pacientes, las comorbilidades presentes y sobre todo la existencia previa o durante el tratamiento de signos de insuficiencia cardíaca izquierda, para evitar la sobrehidratación y sus consecuencias nefastas.

Si el paciente no mejora, se evalúa de nuevo su condición hemodinámica (signos vitales):

- Valorar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) y defina el uso de aminas.
- Valorar las condiciones médicas concomitantes (cardiopatías, neuropatías, vasculopatías, diabetes, obesidad, embarazo). Lograr en lo posible estabilización de la condición de base.
- Valorar acidosis persistente y el riesgo de hemorragia (oculta), y tratarlas.

Si el paciente continúa con signos vitales inestables (*shock* persistente) o el hematócrito persiste elevado comparado con el de base, a pesar del tratamiento vigoroso con cristaloideos, es el momento de evaluar la administración excepcional de solución coloide en dosis de 10 a 20 mL/kg/h, en 30 min.

Evaluar al paciente nuevamente luego de esta dosis. Si existe mejoría clínica y el hematócrito disminuye, se debe cambiar a solución cristaloide en la dosis de 10 mL/kg/h durante 1 a 2 h, y continúe la disminución progresiva de acuerdo con la evolución del paciente.

Si no mejora, mantener la administración con coloides hasta una segunda dosis, 10-20 mL/kg en una hora y evaluar nuevamente.

Pueden necesitarse otros bolos de solución hidratante durante las próximas 24 h. La velocidad y el volumen de cada bolo deben valorarse según la respuesta clínica. Los pacientes con dengue grave deben ser ingresados en unidades de atención al grave.

Es importante la elección de líquidos intravenosos para la reanimación.

En los tres ensayos controlados de asignación aleatoria, que comparan los diferentes tipos de esquema de reanimación con líquidos en el *shock* por dengue en niños, no hay ventaja clara del uso de los coloides en relación con los cristaloides en lo que se refiere al resultado final, por tanto, las soluciones cristaloides (solución salina al 0,9 % o lactato de Ringer) son de elección para la reanimación de un enfermo con dengue.

Sin embargo, los coloides pueden ser de opción preferida si la tensión arterial tiene que ser restaurada con urgencia, o sea, cuando la presión del pulso es menor que 10 mmHg. Se ha demostrado que los coloides son superiores para recuperar el índice cardiaco y reducir el hematócrito más rápido que los cristaloides, en los pacientes con *shock* inestable.

Las soluciones cristaloides son:

- Solución salina al 0,9 % (solución salina “normal”). Tiene una osmolaridad de 308 mOsm/L y contiene elevado nivel de sodio y cloro (154 mmol/L, cada uno). El cloro del plasma normal va de 95 a 105 mmol/L. La solución al 0,6 % es una opción conveniente para el inicio de la reanimación, pero, cuando se utilizan grandes volúmenes, puede llevar a la acidosis hiperclorémica. La acidosis hiperclorémica puede agravar o confundirse con la acidosis láctica del *shock* prolongado. El control de los niveles de cloro y lactato ayuda a solucionar el problema. Cuando el nivel de cloruro del suero excede el rango normal, es aconsejable cambiar a otras alternativas, como el lactato de Ringer.
- Lactato de Ringer. El lactato de Ringer tiene menos sodio (131 mmol/L) y cloro (115 mmol), con una osmolaridad de 273 mOsm/L, por lo que no es conveniente para la reanimación de pacientes con hiponatremia grave. Sin embargo, es la solución conveniente para completar el tratamiento después de que se ha administrado la solución salina al 0,9 %, y el nivel de cloruro del suero ha excedido el rango normal. Muchos expertos recomiendan la solución de lactato de Ringer para el tratamiento del *shock* hipovolémico.
- Soluciones coloides. Los coloides son soluciones basadas en gelatinas, dextrán o almidones. La razón para no utilizar coloides o utilizarlos de forma excepcional en pacientes con dengue, es que cualquiera que sea la solución coloide, esta va a filtrarse al espacio extravascular y aumentar la presión oncótica en dicho espacio, lo cual puede perpetuar el *shock* y hacerlo irreversible.

Otra de las preocupaciones más grandes en relación con su uso es la alteración que producen en la coagulación. Los dextranos poseen actividad antitrombótica por su acción sobre la hemostasia primaria (disminuyen la agregación plaquetaria) y sobre los factores de la coagulación (facilitan la lisis del trombo). Estos efectos aparecen de 4 a 6 h después de su administración y perduran durante unas 24 h, de todos los coloides, la gelatina tiene el menor efecto en la coagulación, pero el riesgo más alto de reacción alérgicas, como fiebre y escalofríos, también se han observado con el dextrán 70. El dextrán 40 puede causar una lesión renal osmótica en los pacientes con hipovolemia.

En el momento en que se produzca disminución súbita del hematócrito, que no esté acompañada por mejoría del paciente, se debe pensar que alguna hemorragia importante ha ocurrido, por lo que se considera practicar una prueba cruzada y transfundir glóbulos rojos (de 5 a 10 mL/kg), cuyos volúmenes pueden repetirse según la evolución del paciente.

Además, es necesario evaluar la función de la coagulación del paciente (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno. Si el fibrinógeno es menor que 100 mg/dL, se debe priorizar la transfusión, crioprecipitados (1 U/10 kg). Si el fibrinógeno es

mayor que 100 mg y el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina es mayor que 1,5 veces el valor normal del control, se debe considerar la transfusión de plasma fresco congelado (10 mL/kg en 30 min).

La trombocitopenia en el dengue no es un factor predictor de sangrado, por lo cual no está indicado el uso profiláctico de plaquetas.

Se debe considerar la transfusión de plaquetas en caso de sangrado persistente no controlado, después del estado de *shock* con factores de coagulación corregidas. En caso de operación cesárea de urgencia con riesgo de sangrado se debe actuar según el protocolo hemoterapéutico.

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

La hemorragia de mucosas puede presentarse en cualquier caso de dengue, pero si el paciente permanece estable con la reanimación con líquidos, debe considerarse como un sangrado de bajo riesgo. Por lo general, el sangrado mejora rápido durante la fase de recuperación. En los casos de trombocitopenia profunda, se debe ordenar reposo estricto en cama y medidas de protección contra traumatismos, para reducir el riesgo de sangrado. No aplicar inyección intramuscular para evitar hematomas.

Cuando se presenta un sangrado importante, casi siempre digestivo, en mujeres adultas es vaginal. El sangrado interno puede no ser aparente durante muchas horas hasta que ocurra la primera evacuación con melenas.

Los pacientes con riesgo de hemorragias graves son aquellos con: *shock* prolongado o resistente al tratamiento; *shock*, hipotensión e insuficiencia renal o hepática, y acidosis metabólica grave y persistente; uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos; enfermedad ulcerosa péptica preexistente; tratamiento anticoagulante; alguna forma de trauma, incluso la inyección intramuscular.

Cuando existen alteraciones hemolíticas se corre el riesgo de hemólisis aguda con hemoglobinuria y se puede requerir transfusiones de sangre.

Las hemorragias graves pueden manifestarse por: hemorragias graves y persistentes, en presencia de inestabilidad hemodinámica, independiente del nivel de hematócrito; descenso del hematócrito después de la reanimación con líquido, junto con inestabilidad hemodinámica; *shock* persistente que no responde al tratamiento con líquidos consecutivos de 40 a 60 mL/kg; *shock* con disminución del hematócrito basal, antes de la reanimación con líquidos.

La transfusión de sangre salva vidas y debe indicarse tan pronto como se sospeche o se compruebe una hemorragia grave, sin embargo, la transfusión de sangre debe ser con cuidado porque corre el riesgo de sobrecargarse de líquido. No se debe esperar a que el hematócrito disminuya a niveles peligrosos antes de decidir sobre las transfusiones de sangre. Hay que tener en cuenta que la recomendación de las guías de campaña para la supervivencia a la sepsis, considera un hematócrito menor que el 30 % como indicación inmediata de transfusión sanguínea, no es aplicable en los casos graves de dengue. En el dengue, la hemorragia se presenta después de un periodo de *shock* prolongado, precedida por una extravasación de plasma. Durante esta última, los valores de hematócrito se incrementan antes de la aparición de la hemorragia grave. Cuando se produce una hemorragia el hematócrito disminuye, y como resultado, sus niveles pueden no ser tan bajos como en ausencia de extravasación del plasma.

Debe tenerse mucho cuidado al introducir una sonda nasogástrica, puede causar hemorragias graves y bloquear las vías respiratorias. Una sonda orogástrica lubricada puede minimizar el trauma durante su introducción. La inserción de catéteres venosos centrales se hace con personal de mucha experiencia, con guía ecográfica o sin ella.

Sobrecarga de volumen

La sobrecarga de volumen con grandes derrames pleurales y ascitis es una causa común de insuficiencia respiratoria aguda en el dengue grave. Otras causas incluyen el edema pulmonar agudo, la acidosis metabólica importante por *shock* grave y el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las causas de sobrecarga de volumen son: la administración rápida o excesiva de líquidos intravascular, el uso incorrecto de soluciones cristaloides hipotónicas en lugar de isotónicas, el uso inapropiado de grandes volúmenes de líquido intravenoso en pacientes con sangrado grave no detectado, la transfusión inadecuada de plasma fresco y de coloides, la continuación de los líquidos intravenosos después de resuelta la extravasación de plasma (de 24 a 48 h de la disminución de la fiebre), la presencia de enfermedades concomitantes, algunos pacientes presentan alteración renal por el dengue que se manifiesta por dificultad en la reabsorción de líquidos en el túbulo distal, afección glomerular o ambas, y la aplicación de métodos no invasivos como la espectrometría bioeléctrica de impedancia, en el estudio de enfermos con dengue ha demostrado: que a las 48 h de la disminución de la fiebre se produce un aumento de la relación agua extracelular/agua intracelular, que es mayor cuando más grave es el cuadro clínico de dengue, y que la expansión del espacio extracelular en el dengue grave parece deberse principalmente a la disminución de la depuración renal.

Las características clínicas inmediatas o tempranas de la sobrecarga de volumen son:

- Respiratorias: dificultad respiratoria, taquipnea, tiraje intercostal, estertores crepitantes y sibilantes, grandes derrames pleurales.
- Cardiovasculares: ingurgitación yugular, taquicardia.
- Otras: ascitis a tensión.

Las características clínicas tardías de la sobrecarga de volumen incluyen: edema pulmonar agudo, *shock* irreversible (falla cardíaca, a veces en combinación con hipovolemia).

Otros estudios: radiografía de tórax, electrocardiograma, gases arteriales, ecocardiograma, enzimas cardíacas.

Tratamiento de la sobrecarga de volumen

- Oxigenoterapia.
- Se debe detener la terapia hídrica intravenosa durante la fase de recuperación, lo que permite que el líquido en las cavidades pleurales y peritoneales regrese al compartimiento intravascular. Esto conduce al inicio de la diuresis y la resolución del derrame pleural y la ascitis. El reconocimiento de cuándo suspender la administración de líquidos intravenosos debe discontinuarse a la mínima velocidad necesaria cuando exista ausencia de extravasación de plasma, presión sanguínea, pulso y perfusión periférica normal, disminución del hematócrito en presencia de presión arterial media y presión de pulso normales, ausencia de fiebre durante más de 24 a 48 h (sin el uso de antipiréticos), resolución de los síntomas abdominales y diuresis adecuada.

El manejo de la sobrecarga de volumen varía de acuerdo con la fase de la enfermedad y el estado hemodinámico del paciente. Si el estado hemodinámico es normal y ha pasado a la fase crítica (después de 24 o 48 h del descenso de la fiebre), se deben suspender los líquidos intravenosos y continuar con la vigilancia estricta. Si es necesario, administrar furosemida según la condición del paciente. Se requiere controlar el potasio sérico y corregirlo si aparece hipocaliemia.

Cuando el paciente presenta un estado hemodinámico estable, pero aún se encuentra en la fase crítica, se reducen los líquidos intravenosos de acuerdo con ellos. Se deben evitar los diuréticos durante la fase de extravasación de plasma, pueden contribuir a la disminución del volumen intravascular.

Los pacientes que permanecen en *shock* con valores de hematócrito normales o bajos, pero que muestran signos de sobrecarga de volumen, pueden tener una hemorragia oculta; si se continúa con infusiones de grandes volúmenes de líquidos intravenosos, solo se obtendrán resultados adversos.

Manifestaciones clínicas inusuales: miocardiopatía: miocarditis, fallo miocárdico agudo; encefalitis; hepatopatía: hepatitis, síndrome de Reye, fallo hepático agudo, fallo renal agudo, síndrome hemolítico-urémico.

La hipoglucemia puede presentarse incluso en ausencia de diabetes mellitus, uso de agentes antidiabéticos o ambos. En casos graves de dengue también se observan con frecuencia alteraciones de los electrolitos y desequilibrios acidobásicos, probablemente relacionados con las pérdidas gastrointestinales por vómito o diarrea, o producidos por el uso de soluciones hipotónicas para la reanimación y la corrección de la deshidratación. Puede presentarse: hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, desequilibrios del calcio sérico y acidosis metabólicas. Se debe estar alerta para identificar las infecciones concomitantes y las infecciones hospitalarias.

Atención de apoyo y terapia adyuvante

En casos graves de dengue puede incluir: diálisis, de preferencia la hemodiálisis, ya que la diálisis peritoneal implica riesgo de hemorragia; terapia con fármacos vasopresores inotrópicos como medida temporal para prevenir la hipotensión, potencialmente mortal, en el *shock* por dengue y durante la inducción para la intubación, mientras que se lleva a cabo la corrección del volumen intravascular, tratamiento de la insuficiencia de órganos, tales como la insuficiencia hepática grave con encefalopatía o encefalitis; tratamiento de las alteraciones cardíacas, como trastornos de la conducción (por lo general, no requiere intervención), existe poca o ninguna información en favor de esteroides e inmunoglobulinas intravenosas, o del factor VII recombinantes activado.

Criterios de alta (todos deben estar presentes). Ausencia de fiebre durante 48 h sin medidas antitérmicas, mejoría clínica manifiesta con ausencia de dificultad respiratoria, hematócrito normal y estable sin hidratación intravenosa, prueba del Lazo o torniquete negativa con plaquetas mayor que $100 \times 10^9/L$.

Bibliografía

- Alexander, N., Balmaseda, A., Coelho, I.C., Dimaano, E., Hien, T.T., Hung, N.T., et al. (2011). Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health*, 16:936-48.
- Álvarez Vera, M., et al. (2014). Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de individuos posconvalecientes con dengue. *Rev Cubana Med Trop*, 66(1), p.132-142.
- Arismendi-Morillo, G., et al. (2011). Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela. *Rev Cubana Med Trop*, 63(1), p.44-51.
- Bandyopadhyay, S., Lum, L.C., Kroeger, A. (2006). Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*, 11:1238-55.

- Barniol, J., Gaczkowski, R., Barbato, E.V., da Cunha, R.V., Salgado, D., Martínez, E., et al. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre study in 18 countries. *BMC Infect Dis*, 11:106.
- Basuki, P.S., Budiyo Puspitasari, D., Husada, D., Darmowandowo, W., et al. (2010). Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health*, 41:1088-94.
- Dengue: guías de atención para enfermos en la región de las Américas. Available from: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf> (Accessed 16 January 2014).
- Dung, N.M., Day, N.P., Tam, D.T. (1999). Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clinical Infectious Diseases*, 29:787-794.
- García Menéndez, G., et al. (2014). Posible relación entre mastocitos y plaquetas en la infección por dengue. *Rev Cubana Med Trop*, 66(1):152-157.
- González Fajardo, I., Núñez Betancourt, A. (2011). Caracterización de los pacientes con dengue. *Rev Ciencias Médicas*, 15(3):2-14.
- Guzmán Tirado, M. G. (2012). Treinta años después de la epidemia cubana de dengue hemorrágico en 1981. *Rev Cubana Med Trop*, 64(1):5-14.
- Halstead, S.B. (1993). Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: Thongchareon P, ed. Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, (pp 80-103).
- Hidalgo, J., Richards, G.A., Jiménez, J.I.S., Baker T., Amin, P. (2017) Viral hemorrhagic fever in the tropics: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*, 42:366-372. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.006. Epub 2017 Nov 4. Review.
- Horstick, O., Jaenisch, T., Martínez, E., Kroeger, A., See, L.L., Farrar, J., et al. (2014). Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg*, 91(3):621-34. PAHO.
- Hsu, C.H., Cruz-López, F., Vargas Torres, D., Pérez-Padilla, J., Lorenzi, O.D., Rivera, A., Staples, J.E., Lugo, E., Muñoz-Jordan, J., Fischer, M., García Gubern, C., Rivera García, B., Alvarado, L., Sharp, T.M. (2019). Risk factors for hospitalization of patients with chikungunya virus infection at sentinel hospitals in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*, 13(1):e0007084. doi: 10.1371/journal.pntd.0007084. eCollection 2019 Jan.
- Kan, F.K., Tan, C.C., von Bahr Greenwood, T., Khalid, K.E., Supramaniam, P., Hed Myrberg, I., Tan, L.H., Henter, J.I. (2019) Dengue infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis: Experiences from 180 severe dengue patients. *Clin Infect Dis*, Jun 12. pii: ciz499. doi: 10.1093/cid/ciz499.
- Karnad, D.R., Richards, G.A., Silva, G.S., Amin, P. (2018). Council of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Tropical diseases in the ICU: A syndromic approach to diagnosis and treatment. *J Crit Care*, 46:119-126. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.03.025. Epub 2018 Mar 27.
- Kouri, G.P., Guzman, M.G. (1989). Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bulletin of the World Health Organization*, 67(4):375-380.
- Kouri, G. (2011). El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Rev Cubana Salud Pública*, 37(suppl. 5):616-618.
- Kutiya, A.S., Malik, C., Hyanki, G. (2017). Dengue Haemorrhagic Encephalitis: Rare Case Report with Review of Literature. *J Clin Diagn Res*, 11(7):OD10-OD12. doi: 10.7860/JCDR/2017/28814.10243. Epub 2017 Jul 1.
- Lima, R.F., Croda, M.G., Muniz, D.A., Gomes, I.T., Soares, K.R., Cardoso, M.R., et al. (2013). Evaluation of the traditional and revised world health organization classifications of dengue cases in Brazil. *Clinics*, 68(10):1299-304.
- Narvaez, F., Gutierrez, G., Pérez, M.A., Elizondo, D., Núñez, A., Balmaseda, A., et al. (2011). Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis*, 5(11):e1397.
- Ngo, N.T., Cao, X.T., Kneen, R. (2011). Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clinical Infectious Diseases*, 32:204-213.
- Olaf Horstick, Martínez, E., Guzman, M.G. San Martín, J.L., Runge Ranzinger, S. (2015). WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health*, 109(1):19-25. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000003

- Pamplona de Góes, C. et al. (2015). Evaluation of the World Health Organization 2009 classification of dengue severity in autopsied individuals, during the epidemics of 2011 and 2012 in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Dez, 48(6):658-664. DOI: 10.1590/0037-8682-0287-2015
- Simmons, C.P., Farrar, J.J., Nguyen, V.V.C., Wills, B. (2012) Current concepts: dengue. *N Engl J Med*, 366:1423–1432. doi: 10.1056/NEJMra1110265
- Singhi, S., Rungta, N., Nallasamy, K., Bhalla, A., Peter, J.V., Chaudhary, D., Mishra, R., Shastri, P., Bhagchandani, R., Chugh, T.D., for Indian Society of Critical Care Medicine Research Group. (2017). Tropical Fevers in Indian Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study. *Indian J Crit Care Med*, 21(12):811-818. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_324_17.
- Vega Riverón, B. et al. (2012). Clasificación de dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. *Rev Cubana Med Trop*, 64(1):35-42.
- Yacoub, S., Trung, T.H., Lam, P.K., Thien, V.H.N., Hai, D.H.T., Phan, T.Q., Nguyet, O.P.K., Quyen, N.T.H., Simmons, C.P., Broyd, C., Sreaton, G.R., Wills, B. (2017) Cardio-haemodynamic assessment and venous lactate in severe dengue: Relationship with recurrent shock and respiratory distress. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(7):e0005740. doi: 10.1371/journal.pntd.0005740. eCollection 2017 Jul.
- Yeh, C.Y., Chen, P.L., Chuang, K.T., Shu, Y.C., Chien, Y.W., Perng, G.C., Ko, W.C., Ko, N.Y. (2017) Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(12):e0006091. doi: 10.1371/journal.pntd.0006091. eCollection 2017 Dec.



FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

Dra. Lilia María Ortega González y Dr. Wilder Reinoso Fernández

En la actualidad se asiste a la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas y la reemergencia de otras que se piensan controladas. Entre las enfermedades emergentes se encuentran las fiebres hemorrágicas víricas, que constituyen alarma para la población general y profesionales sanitarios, así como para los sistemas de salud mundial debido a la alta tasa de mortalidad y las formas de transmisión que muchas presentan. Estas fiebres son causadas por diferentes familias de virus, como Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Togaviridae (Véase tabla 172.1), difíciles de diagnosticar y distinguir desde la clínica, requieren un diagnóstico de laboratorio eficaz, tanto para tratar de manera adecuada al paciente, como para limitar el riesgo de transmisión. Se desconocen muchos aspectos acerca de su origen, patogenicidad, tratamiento y control.

Los virus de la fiebre hemorrágica a menudo se designan con el nombre del lugar donde se reconoció por primera vez un caso con esta infección. Son virus de ARN monocatenario, con cubierta lipídica y genoma pequeño (10-19 kilo-bases) que en el ambiente se inactivan con relativa facilidad. Su patogenicidad es muy variable entre virus y en ocasiones entre cepas de un mismo virus; muchos de los virus generadores de fiebre hemorrágica se incluyen en la lista de agentes patógenos de potencial uso bioterrorista.

Desde el punto de vista clínico la infección por estos virus puede causar manifestaciones inespecíficas (fiebre elevada, astenia, mialgias, etc.) y síntomas secundarios a daño de los vasos sanguíneos y coagulación, que implican órganos y ocasionan enfermedad grave y muerte.

Tabla 172.1. Familias y especies causantes de las fiebres hemorrágicas virales

Microorganismo	Mosquito	Garrapata	Roedores	Nivel de bioseguridad
<i>Arenaviridae</i>				
Fiebre hemorrágica de Lassa			x	4
Fiebre hemorrágica argentina (Junín)*			x	4
Fiebre hemorrágica boliviana (Machupo)*			x	4
Fiebre hemorrágica brasileña (Sabia)*			x	4
Fiebre hemorrágica venezolana (Guaranito)*			x	4
<i>Bunyaviridae</i>				
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo		x	x	4
Fiebre del valle del Rift	x		2*	3

Tabla 172.1. Continuación.

Microorganismo	Mosquito	Garrapata	Roedores	Nivel de bioseguridad
Hantaan*			x	3
<i>Filoviridae</i>				
Ébola			3**	4
Marburg			3**	4
<i>Flaviviridae</i>				
Dengue (1-4)	x			3
Fiebre amarilla	x			3
Fiebre del bosque Kyasanur		x		3
Fiebre hemorrágica de Omsk		x		3
<i>Togaviridae</i>				
Chikungunya	x			
<i>Poxviridae</i>				
Monkey-pox			4***	4

*: Animales domésticos.

** : Reservorio y fuente desconocidas.

***: Ardilla, mono.

Nota: Se describe actualmente la transmisión persona a persona.

La supervivencia de todos estos virus depende de un hospedero (vertebrado o invertebrado), por lo que se encuentran en las zonas donde habitan las especies que intervienen en su ciclo natural (África, algunas zonas de Sudamérica, Oriente Medio, Lejano Oriente y del Este de Europa).

Los humanos no forman parte del reservorio natural de estos virus, el hombre se infecta cuando entra de forma incidental en el ciclo natural del virus, lo que explicaría los brotes esporádicos. En la actualidad se habla de posible contagio de forma directa entre humanos, lo cual se restringe al contacto con sangre, fluidos corporales, tejidos o instrumentos infectados. Varios virus, como Lassa y Crimea-Congo (y menos probables Ébola y Marburg) pueden transmitirse además por inhalación de aerosoles infecciosos, evento este de gran importancia epidemiológica (infección nosocomial y estudio de contactos).

Patogenia

Aunque su mecanismo varía según el virus específico, la inestabilidad microvascular y el deterioro de la hemostasia son los rasgos biopatológicos definitorios de la fiebre hemorrágica viral.

Tras la inoculación el virus se replica, en primer lugar, en células dendríticas y otros tejidos locales, a continuación, migra hacia ganglios linfáticos regionales y se disemina a través de la linfa y los monocitos sanguíneos hacia una amplia variedad de tejidos y órganos, como hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, pulmones y endotelio. La migración de los macrófagos hacia los tejidos, origina una infección secundaria de células parenquimatosas permisivas. Durante la enfermedad aguda los virus se detectan en diversos líquidos corporales, incluso sangre, saliva, heces y leche materna.

La interacción de los virus con los elementos inmunes, especialmente macrófagos y células endoteliales, induce la activación celular directa o indirecta (a través de mediadores solubles) y un proceso inflamatorio y vasoactivo, acorde con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El daño hístico está mediado por necrosis directa de las células infectadas o indirectamente por mecanismos inmunes, como en otras formas de *shock* séptico. Los órganos más afectados varían según el virus.

Los mecanismos implicados en la patogenia de la fiebre hemorrágica viral son:

- Daño del endotelio vascular y órganos por la invasión directa del virus o secundario a la respuesta inmune del huésped.
- Desregulación de la coagulación (trombocitopenia, alteración en la síntesis de factores de coagulación y coagulación intravascular diseminada).
- Trastornos inmunológicos que provocan la inhibición de la respuesta inmunitaria y replicación viral incontrolada.

Formas de propagación de los virus de la fiebre hemorrágica

Los seres humanos pueden infectarse de varias maneras:

- El contacto con la orina, material fecal, saliva u otras excreciones corporales de roedores infectados.
- El contacto con el cuerpo de animales infectados muertos.
- El ser picado por mosquitos o garrapatas infectados.
- El contacto con animales que han sido picados por mosquitos o garrapatas infectados.
- Pueden propagarse de persona a persona, ya sea por contacto estrecho con personas infectadas, con sus fluidos corporales o instrumentos infectados (Ébola, Marburg, fiebre de Lassa, Nuevo Mundo y del Congo de Crimen).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las fiebres hemorrágicas virales oscilan desde presentaciones leves e incluso asintomáticas hasta formas graves con aumento de la permeabilidad, causante de *shock*, manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia sistémica multiorgánica o muerte.

Tras un período de incubación que fluctúa entre días y semanas, la mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas inespecíficos difíciles de diferenciar de otras enfermedades febriles como fiebre, malestar general, anorexia, cefalea, dolor torácico o retroesternal, dolor de garganta, mialgia, artralgia y dolor lumbosacro. La hiperemia o la hemorragia conjuntivales son frecuentes. La bradicardia relativa (signo de Faget) y la hipotensión ortostática son a veces significativas, especialmente en infecciones como la fiebre amarilla y el dengue.

La faringe puede estar eritematosa o, menos frecuente, exudativa, sobre todo en la fiebre de Lassa, en ocasiones lleva a un diagnóstico incorrecto de faringitis estreptocócica o mononucleosis. Además, se presentan signos y síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y abdominal, dolor a la palpación abdominal y diarrea no hemorrágica o estreñimiento, que en ocasiones obliga al médico a descartar un abdomen agudo quirúrgico.

La ictericia no es característica excepto en la fiebre amarilla. Se observan diversas formas de exantemas morbiliforme, maculopapular, petequeal y equimótico. El exantema maculopapular en tronco o cara puede ser indicador precoz y relativamente específico (aunque poco sensible) de fiebre hemorrágica por Ébola o Marburg.

En casos graves después de 7 a 10 días de enfermedad, los pacientes evolucionan a un cuadro de inestabilidad vascular que se manifiesta con hiperemia y hemorragia conjuntival, rubor facial, edema, hemorragia, hipotensión, *shock* y proteinuria.

La probabilidad de hemorragia clínicamente discernible varía según el virus infectante, se manifiesta con hematemesis, melena, hematoquexia, metrorragia, petequias, púrpura, epistaxis y hemorragia en encías y puntos de venopunción. La hemoptisis y la hematuria son infrecuentes. La hemorragia casi nunca está presente en los primeros días de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de fiebre hemorrágica viral está sustentado por elementos clínicos, una minuciosa historia epidemiológica y por estudios de laboratorio que lo confirmen.

Este diagnóstico se debe considerar en pacientes con un síndrome clínicamente compatible que, con un período de incubación acorde con esta fiebre hemorrágica, residan o hayan viajado hacia un área endémica, hayan mantenido potencial contacto con sangre o líquidos corporales de personas afectadas por fiebre hemorrágica viral aguda (trabajadores sanitarios, personas que atienden a familiares de un enfermo, o que hayan intervenido en la preparación del cadáver para su ritual fúnebre o personal de laboratorio), así como mantenido contacto con animales salvajes (especialmente primates no humanos) vivos o muertos recientemente en un área endémica de fiebre hemorrágica viral (este tipo de contacto no suele referirse, aun en casos confirmados). Además, que trabajen en laboratorios o instalaciones donde se opere con virus de este tipo, o hayan mantenido relaciones sexuales con personas recuperadas de una fiebre hemorrágica viral en los últimos tres meses.

El índice de sospecha ha de ser especialmente elevado en personas con actividades de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, de mataderos o de granjas, veterinarios, cazadores, taxidermistas o personas que recientemente regresaron de zonas endémicas.

Existen protocolos que permiten el manejo apropiado de las fiebres hemorrágicas virales. Por su importancia se exponen de forma resumida términos con relevancia médico-epidemiológica, como: definición de caso y diagnóstico de laboratorio.

Concepto de clínica de caso. Presencia de manifestaciones clínicas específicas del tipo de fiebre hemorrágica viral, además, se tiene en cuenta el periodo de incubación, durante 3 a 21 días. Con frecuencia los síntomas son: fiebre, fatiga, mareos, mialgias, artralgias, pérdida de peso y astenia; la presencia evolutiva de conjuntivitis, petequias o exantema cutáneo morbiliforme son signos que sugieren fiebre hemorrágica viral. Las formas graves se caracterizan por sangrado a diferentes niveles, delirios, coma, fallo de órganos, hemorragia masiva y *shock*.

Criterio diagnóstico de laboratorio

- Aislamiento del virus en sangre o secreciones (laboratorios, nivel de bioseguridad 3 o 4).
- Detección de antígeno viral.
- Detección del genoma viral.
- Evidencia de anticuerpos IgM específicos o aumento de los anticuerpos IgG específicos.

Control y atención del paciente

Los pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de fiebre hemorrágica viral deben ser ingresados en una unidad de enfermedades infecciosas de alta seguridad; su traslado se realizará en ambulancia preparada al efecto. Cumplir las medidas de protección para las fiebres hemorrágicas virales (paciente y muestras) (Consúltese Manual de Manejo, Control y Vigilancia de las Fiebres Hemorrágicas Virales).

El tratamiento de estos enfermos es de soporte. El correcto control de los fluidos es elemental para reducir el riesgo de edema pulmonar. La monitorización de la presión venosa central resulta útil para el tratamiento de estos casos, pero deben evitarse los procedimientos invasivos por el potencial riesgo para el personal sanitario.

El único tratamiento antiviral que ha demostrado eficacia para algunas formas de la fiebre hemorrágica viral ha sido la ribavirina. Los mejores datos sobre el fármaco se refieren a la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica con síndrome renal, con la obtención de muy buenos resultados en su inicio precoz. Datos ocasionales indican determinada eficacia para otras fiebres hemorrágicas por Arenavirus. Aunque existen estudios que reportan efectividad *in vitro* de la ribavirina contra el dengue y la fiebre amarilla, no se han efectuado estudios clínicos que justifiquen su uso en este contexto.

Se debe utilizar ribavirina intravenosa precoz en los casos confirmados con fiebre de Lassa, la cual puede ser válida también en la infección por el virus de la fiebre de Crimea-Congo. Se comienza el tratamiento con ribavirina ante la sospecha de fiebre hemorrágica viral (no-filovirus) hasta que se confirme el diagnóstico. No tiene indicación para el tratamiento de las infecciones por Filovirus (Marburg y Ébola).

La dosis de ribavirina intravenosa es 30 mg/kg (máximo 2 g) como dosis de carga, seguida por 15 mg/kg (máximo 1 g) cada 6 h durante 4 días y luego 7,5 mg/kg (máximo 500 mg) cada 8 h durante 6 días. Las principales reacciones adversas son la anemia hemolítica de leve a moderada (que se resuelve tras el cese de su administración y rara vez requiere transfusión) y escalofríos cuando la infusión se administra demasiado rápido.

El plasma de convalecencia y anticuerpos se han aplicado en algunas variantes de las fiebres hemorrágicas virales y han mostrado eficacia en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la del Valle del Rif, así como en la fiebre de Lassa. Se ha administrado en numerosos pacientes con fiebre hemorrágica del Ébola, pero su eficacia se desconoce.

Según los importantes retos médicos y logísticos del uso de plasma inmunitario de convalecencia, que incluye el riesgo de contagio concomitante de otros patógenos, este tratamiento se reserva para la fiebre hemorrágica argentina y para casos graves y resistentes en los que la ribavirina no está indicada como opción. Numerosas preparaciones a partir de anticuerpos mono- y policlonales han arrojado resultados prometedores en modelos animales, y es posible que en un futuro cercano estén disponibles para ensayos sobre seguridad en humanos.

Tratar cada una de las variantes de fiebre hemorrágica viral resultaría complejo, dados los objetivos del texto, además, la frecuencia de presentación de cada una de ellas varía según el área geográfica específica, muchas de las cuales no se presentan en el contexto cubano, aunque constituye gran importancia su conocimiento por la extendida colaboración médica cubana en el mundo; por tal motivo el médico debe profundizar sobre estas entidades a las cuales atiende.

Por su elevada letalidad se resaltan: enfermedad por virus de Ébola, fiebre hemorrágica de Marburg, enfermedades por hantavirus y dengue, estas dos últimas en capítulos independientes.

Fiebre hemorrágica de Marburg

Es una enfermedad grave con elevada mortalidad, provocada por un virus de la misma familia que la fiebre hemorrágica del Ébola, que como su nombre lo indica, puede causar en el humano manifestaciones hemorrágicas, *shock* y muerte.

El primer brote documentado, causado por un filovirus, se produjo en 1967 cuando hubo tres episodios simultáneos de infecciones mortales en Marburg y Frankfurt (Alemania) y en Belgrado (antigua Yugoslavia) en trabajadores de laboratorio expuestos a la sangre y los productos tisulares de monos verdes africanos importados de Uganda.

Durante el periodo de 1998 a 2000 hubo un brote prolongado con un total de 154 casos de fiebre hemorrágica en Durba, República Democrática del Congo, que se asoció con trabajadores de una mina de oro subterránea. Las tasas de letalidad no están esclarecidas, aunque se cree que fueron hasta del 83 %. Este brote fue especial, se vio complicado por la presencia de múltiples introducciones de distintas estirpes filogenéticas, de las que algunas cepas se consideraban más patógenas que otras. El brote más amplio y más letal hasta la fecha se produjo entre 2004 y 2005 en el norte de Angola, con 252 casos y una tasa de letalidad del 90 %. La epidemia se propagó por transmisión nosocomial, sin embargo, hacia el final del brote se documentaron casos de infección adquirida en la comunidad. Entre 2007 y 2012 se notificaron varios episodios limitados en Uganda, con un caso exportado a EE. UU y otro a Holanda.

Etiología

Es una enfermedad causada por el virus de Marburg, un filovirus perteneciente a la familia *Filoviridae*, aislado por primera vez en 1967 en la ciudad alemana de Marburgo, de ahí toma su nombre. Presenta la estructura clásica de los filovirus. El virión con una morfología irregular tiene forma de bastoncillo, su longitud es variable entre los 800 y 1400 nm y con un diámetro alrededor de 80 nm, en ocasiones, puede tener forma circular de “U” o “6”.

La estructura viral se mantiene muy estable por lo que conserva su infestación mucho tiempo a temperatura ambiente; se destruye con calor a 60 °C durante 30 min y los disolventes de lípidos; es muy patógeno y requiere instalaciones de control biológico máximo, con nivel 4 de bioseguridad.

Epidemiología

El virus de Marburgo se transmite del huésped natural a los seres humanos y se propaga entre estos por transmisión de persona a persona. El murciélago de la fruta *Rousettus aegypti* de la familia Pteropodidae se ha considerado como huésped natural del virus. La transmisión interhumana tiene lugar por contacto con líquidos corporales infectados como: sangre, saliva, vómitos, heces, orina, secreciones respiratorias o por contacto con instrumentos y equipos contaminados.

La transmisión por vía sexual es posible durante varias semanas después de la enfermedad. El pico de máxima infectividad ocurre durante las manifestaciones más graves de la enfermedad. La letalidad fluctúa entre el 25-90 %.

Fisiopatogenia

Se ha planteado que las manifestaciones clínicas responden al daño directo del virus sobre los tejidos y al aumento de la permeabilidad vascular secundaria a la elevación de citoquinas como factor de necrosis tumoral (TNF α) y a varias interleucinas (IL-2, IL-10) e interferón (IFN α y γ). El trastorno de la cascada de coagulación puede dar lugar a la aparición de hemorragias y coagulación intravascular diseminada.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la enfermedad dura alrededor de 3 a 9 días; luego de forma brusca aparece cefalea (frontal y temporal), malestar general, mialgias y fiebre elevada (39-40 °C) desde el primer día de la enfermedad, asociada a severa debilitación, pueden existir signos de conjuntivitis, de manera progresiva aparecen diarreas acuosas en ocasiones importantes acompañada de dolor abdominal, calambres, náuseas y vómitos.

Los enfermos tienen ojos hundidos, letargo y alteraciones mentales, en este periodo (primera semana) pueden palpase adenopatías cervicales y observarse enanemas en las amígdalas y paladar. Un signo característico es la aparición de un exantema maculopapuloso no pruriginoso, que aparece casi siempre finales de la primera semana a nivel de la cara y el cuello, y se extiende poco a poco hacia los miembros.

Las manifestaciones hemorrágicas tienen lugar después del quinto día de evolución, pueden ocasionar hipovolemia y *shock*. La muerte se produce por colapso cardiocirculatorio debido a sangrados graves: hematemesis, metrorragias, melenas, etc., pueden presentarse epistaxis y gingivorragia.

Durante la segunda semana la fiebre comienza a descender para reaparecer entre 12 y 14 días de la enfermedad, también presentan hepatomegalia, esplenomegalia, edema facial y escrotal. Casi siempre la muerte ocurre entre el octavo y noveno día debido a *shock* o fallo múltiple de órganos. La orquitis, la atrofia testicular, la miocarditis y la pancreatitis son posibles complicaciones de la enfermedad.

La convalecencia tarda 3 o 4 semanas con pérdida del cabello, anorexia y trastornos psicóticos; se han reportado casos de mielitis transversas y uveítis.

La mortalidad es más frecuente debido al *shock* y el fallo múltiple de órganos que por hemorragias.

Diagnóstico

- Clínico/epidemiológico (ya referido antes).
- El diagnóstico de laboratorio es un pilar importante en su confirmación. Las muestras solo serán procesadas en laboratorios para alto riesgo biológico, laboratorios nivel 4 de bioseguridad. Se utilizan diferentes técnicas diagnósticas, las más importantes incluyen:
 - Identificación del genoma viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).
 - Presencia de anticuerpos (IgM, IgG) a través de ensayo de inmunofluorescencia indirecta, Western Blot o Elisa.
 - Cultivo viral (método de diagnóstico definitivo).
 - Determinación de antígenos virales por técnicas de inmunofluorescencia e histoquímica.

La reacción en cadena de la polimerasa tiene como ventaja adicional la posibilidad de cuantificar la carga viral presente en la muestra clínica, lo que permite su uso como parámetro pronóstico de la enfermedad en la monitorización del tratamiento y en la evolución del riesgo de transmisión del virus a los contactos.

Las alteraciones del laboratorio clínico son inespecíficas: leucopenia, linfocitosis, neutropenia, trombocitopenia en ocasiones grave, coagulación intravascular diseminada, hipoproteínea, elevación de aminotransferasas, hiperazoemia y proteinuria.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es complejo si se considera la variedad de entidades que evolucionan con manifestaciones similares, se requiere adecuada historia clínico-epidemiológica que permita mejor precisión: deben descartarse otras variantes de fiebres hemorrágicas virales, donde desempeña un papel importante el lugar de aparición y los factores relacionados con la epidemiología local. Existen otras enfermedades infecciosas que no pertenecen a este grupo, pero es necesario descartarlas.

Teniendo en cuenta factores epidemiológicos y clínicos, debe realizarse el diagnóstico diferencial con las entidades siguientes: malaria, meningoencefalitis, fiebre tifoidea, leptospirosis, *borreliosis*, *hepatitis*, *shigelosis*, etc.

También se deben considerar otras enfermedades no infecciosas que causan trastornos hemorrágicos e insuficiencia multiorgánica.

Tratamiento

No existe tratamiento específico, es preciso recurrir a un tratamiento de sostén:

- Hidratación oral o parenteral de acuerdo con la gravedad.
- Monitoreo de las pérdidas de volumen y su reposición.
- Corrección del balance electrolítico y acidobásico.
- Tratamiento de infecciones secundarias.
- Terapias con sueros obtenidos de sujetos curados o con interferón (pero hoy día faltan pruebas).
- La ribavirina, en experimentos in vitro, no ha podido reducir la replicación del virus.
- Manejo del *shock* y hemorragia de acuerdo con pérdidas.
- Transfusión de glóbulos y otros hemoderivados de acuerdo con el caso en particular.
- Es importante el aislamiento del paciente y el uso de equipos de protección personal por médicos, enfermeras y demás personas que asistan estos enfermos.

Los casos o brotes de fiebre hemorrágica de Marburg en los humanos ocurren de manera esporádica e irregular, lo que hace difícil predecirlos y controlarlos de forma profiláctica. En la actualidad no existe una vacuna específica.

Enfermedad por el virus del Ébola

El virus del Ébola causa en el ser humano la enfermedad homónima, antes conocida como fiebre hemorrágica del Ébola.

Concepto

Es una infección viral aguda grave, transmitida al hombre por contacto con animales salvajes infectados y por transmisión de persona a persona; la aparición súbita de fiebre y síntomas inespecíficos, seguidos de conjuntivitis, exantema morbiliforme y petequias sugiere el diagnóstico. Tiene elevada mortalidad.

Antecedentes, epidemiología y microbiología

El virus se detectó por vez primera en 1976, en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo). La aldea en que se produjo el segundo de ellos está situada cerca del río Ébola, que da nombre al virus. Es una enfermedad grave, a menudo fatal, en humanos y otros primates no humanos. Aparece en forma de brotes esporádicos.

Se considera que los murciélagos frugívoros, en particular *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata* son posiblemente los huéspedes naturales del virus del Ébola en África; por ello, la distribución geográfica de los Ebolavirus puede coincidir con la de dichos murciélagos.

Aunque los primates no humanos han sido una fuente de infección para las personas, se cree que no son el reservorio del virus, sino huéspedes accidentales como los seres humanos. Desde 1994 se han registrado brotes de enfermedad por virus del Ébola causada por las especies EBOV y TAFV en chimpancés y gorilas.

Desde el primer brote registrado de ébola (República Democrática del Congo, 1976), han sucedido otros 25 episodios, incluido el del actual 2014 que afecta a Liberia, Guinea, Sierra Leona

y Nigeria, ninguno había provocado tantas muertes, ni se había extendido por tantos países, se limitaban a un Estado. Durante esta última epidemia entre 2014 y 2016 se reportaron alrededor de 28 610 casos, con 11 308 fallecidos, lo que representó el 39,52 % de mortalidad.

Microbiología

El género *Ebolavirus* es, junto con los géneros *Marburgvirus* y *Cuevavirus*, uno de los tres miembros de la familia *Filoviridae* (filovirus). El género *Ebolavirus* comprende cinco especies distintas:

- Bundibugyo (BDBV).
- Zaire (EBOV).
- Reston (RESTV).
- Sudán (SUDV).
- Taï Forest (TAFV).

Las especies BDBV, EBOV y SUDV se han asociado a grandes brotes de la enfermedad por virus del Ébola en África. Las especies RESTV y TAFV en Filipinas y China puede infectar al humano, pero no hay reportes de enfermedad ni de muerte.

Este es un virus pleomórfico, sus vibriones pueden presentar con frecuencia formas filamentosas, alcanza longitudes hasta 14 000 nm y un diámetro uniforme de 80 nm. Su genoma está formado por una molécula de ARN que contiene información codificada por 7 proteínas.

Transmisión

El periodo de incubación (intervalo desde la infección hasta la aparición de los síntomas) oscila entre 2 y 21 días.

El virus del Ébola se introduce en la población humana por contacto estrecho con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales o instrumentos infectados. Más tarde, el virus se propaga en la comunidad mediante la transmisión de persona a persona, por contacto directo (a través de las membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel) con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de personas infectadas, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos.

La inhumación de cadáveres infectados cuyos participantes tienen contacto directo con este, pueden ser causa de transmisión. Los hombres pueden transmitir el virus por el semen hasta siete semanas después de la recuperación clínica. La infección del personal sanitario, al tratar a pacientes con la enfermedad por el virus del Ébola, ha sido frecuente cuando ha existido contacto estrecho y no se han cumplido las precauciones universales ni para la fiebre hemorrágica viral.

Patogenia

El virus del Ébola infecta células del sistema mononuclear fagocítico. Las células del sistema mononuclear fagocítico infectadas migran a otros tejidos, y los viriones liberados en el torrente sanguíneo o linfático infectan los macrófagos (fijos o móviles) en el hígado, el bazo y otros tejidos del cuerpo. Los viriones liberados de células del sistema mononuclear fagocítico infectan a las células vecinas (hígado, suprarrenales, etc.). Las células infectadas se activan y liberan citoquinas, incluso el TNF, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio. Estas citoquinas contribuyen al desarrollo de coagulación vascular diseminada, además se produce citólisis masiva de linfocitos, lo que conlleva al *shock* y muerte.

En la actualidad se ha identificado la proteína del virus VP24 capaz de alterar el sistema inmunitario, por bloqueo del mensaje del interferón, que inhibe la producción de proteínas involucradas en la respuesta antiviral.

Manifestaciones clínicas

La aparición súbita de fiebre, artritis, escalofríos, diarrea, fatiga, mialgia, cefalea, náuseas, dolor de garganta, vómitos durante la primera semana, luego se manifiesta conjuntivitis, petequias, un exantema morbiliforme, depresión (estos síntomas ocurren en la segunda semana de la enfermedad), de no haber contención de la infección evoluciona a complicaciones como sangrado ocular, nasal, digestivo (hematemesis, enterorragia), sangrado por sitios de venipunción, disfunción hepática y/o renal, apatía, convulsiones, delirio, coma, coagulación intravascular diseminada, *shock* hipovolémico y muerte.

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Muchas enfermedades infecciosas pueden presentar manifestaciones similares al ébola, la diferenciación clínico-epidemiológica es importante; se deben descartar otras formas de presentación de las fiebre hemorrágicas virales e incluir otras entidades que pueden tener manifestaciones clínicas que simulan las provocadas por el ébola, como: paludismo, fiebre tifoidea, shigelosis, cólera, leptospirosis, peste, rickettsiosis, fiebre recurrente, meningitis, hepatitis.

La adecuada evaluación clínica con los elementos epidemiológicos y de laboratorio ayudan a su diferenciación, aunque en no pocas ocasiones se hace complejo hasta no tener la confirmación del laboratorio, principalmente en lugares donde estas enfermedades infecciosas tienen elevada incidencia.

Diagnóstico microbiológico

La confirmación de laboratorio inmediata es fundamental, pero desafortunadamente las pruebas específicas solo están disponibles en pocos laboratorios especializados. Los análisis casi siempre utilizados en el diagnóstico de la fiebre hemorrágica viral comprenden reacción en cadena de la polimerasa, análisis inmunoenzimático de adsorción para antígeno viral y anticuerpo, cultivo de virus e inmunohistoquímica en tejidos de cadáver. Estas pruebas tienen sensibilidades y especificidades del 90 %, aunque el diagnóstico serológico de la infección se ve en ocasiones complicado por reacciones cruzadas.

Las principales técnicas utilizadas en el diagnóstico son:

- Estudios inmunoenzimáticos (Elisa):
 - Detección de antígenos.
 - Seroneutralización.
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).
 - Aislamiento viral, mediante cultivo celular.

Las muestras de los pacientes suponen un enorme peligro biológico, y las pruebas tienen que realizarse en condiciones de máxima contención biológica.

Tratamiento

Hoy día no existe una cura conocida para la enfermedad por virus del Ébola. Los medicamentos para combatir los virus no son efectivos contra el Ébola. El tratamiento es de sostén:

- Hospitalización con aislamiento estricto en unidades especiales.
- Uso de equipos de protección personal y el trabajo en equipos es fundamental.
- Los pacientes graves requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- Medidas para prevenir el *shock* hipovolémico:

- Manejo de la deshidratación (vómitos, diarreas severas).
- Reemplazo de volumen y electrolitos.
Rehidratación oral.
Hidratación intravenosa.

El manejo del *shock* es el siguiente:

- Iniciar con 1000 mL de ringer lactato y luego continuar con 20 mL/kg/h (no exceder 60 mL/kg en 2 h).
- Hipotensión persistente: se trata según el perfil hemodinámico causante de la inestabilidad (hipovolemia, disminución de las resistencias vasculares periféricas o depresión miocárdica) de lo cual dependerá la utilización de volumen, vasopresores y/o inotrópicos, con previa evaluación exhaustiva.
- Vigilar signos de sobrecarga de volumen.
- Uso de hemocomponentes, si aparecen trastornos hemorrágicos mayores (glóbulos plasma, crioprecipitado u otro componente necesario) para corregir la anemia y la coagulopatía.
- Manejo de la fiebre:
 - Paracetamol 1 g cada 4-6 h, evitar la aspirina y AINES.
- Ante la sospecha de infección bacteriana, considerar antibióticos de amplio espectro.
- Manejo de vómitos:
 - Clorpromazina 25-50 mg cada 6 h.
 - Metoclopramida 10 mg cada 8 h.
- Manejo del dolor:
 - Paracetamol.
 - Morfina oral: 2,5-10 mg cada 4 h, también puede administrarse por vía s.c., i.m. o i.v.
 - Evitar el uso de AINES y aspirina.

Los casos graves requieren cuidados intensivos:

- Los enfermos suelen estar deshidratados y necesitar rehidratación por vía i.v. u oral con soluciones que contengan electrolitos con monitoreo estricto del estado de la volemia.
- Se realizarán procedimientos invasivos según el estado del paciente, y el nivel de atención dependerá del centro de atención asistencial.
- Estos pacientes requieren soporte intensivo de las disfunciones orgánicas presentes.
- La corrección de la coagulopatía es esencial con hemocomponentes específicos.

Durante la epidemia de ébola se demostró que los casos que recibieron atención especializada en una unidad de cuidados intensivos tuvieron mejor evolución, al compararlo con los que se les brindó asistencia en unidades de atención al ébola sin cuidados intensivos.

Tratamientos novedosos

Varios tratamientos farmacológicos como: interferones, heparina, suero de convaleciente e IgG equina antiZBOV se han usado para tratar las infecciones por filovirus, tanto naturales como adquiridas en el laboratorio, con escaso o nulo éxito. También se ha ensayado el uso de anticuerpos monoclonales (Zmapp): Mapp Biopharmaceuticals (EE.UU.) y TKM-ÉbolaTekmira, aún sin suficiente evidencia para su uso.

Los futuros estudios deberán evaluar de un modo más completo el potencial de los tratamientos a partir de anticuerpos contra las cepas aparentemente más patógenas.

Tratamientos antivirales

El tratamiento antiviral no ha demostrado efectividad in vivo para el ébola, no obstante, se han utilizado en casos graves sin suficiente evidencia para generalizar su uso. De los antivirales estudiado, están en fase de investigación:

- Avigan (favipiravir o T-705) desarrollado por Fujifilm (Japón).
- Brincidofovir, desarrollado por laboratorios Chimerix (Durham, Inglaterra).
- BCX 4430 (Galidesivir), análogo de los nucleósidos, desarrollado por Biocryst Pharmaceuticals (Japón).
- Jk-05, desarrollado por una empresa farmacéutica china.

No existe vacuna contra la enfermedad por virus del Ébola, ante la emergencia de la epidemia actual se comenzaron ensayos con poblaciones afectadas con vacunas como:

- Vacuna GSK se confecciona con un vector viral inofensivo en el que se insertaron dos genes (no infecciosos) de Ébola. Esta preparación hace desarrollar la fabricación de una proteína contra la que el organismo aprenderá a defenderse.
- Vacuna VSV-EBOV. Canadá anunció que donará a la OMS entre 800 y 1000 dosis de una vacuna (Winnipeg).
- NIAID/NIH. Empresa farmacéutica Crucell, vacuna contra los virus Ébola/Marburg, ya probada en los humanos.

Pero aún sigue sin existir la vacuna para el virus del Ébola, la enfermedad no se ha extendido, aparece mediante brotes no muy grandes en aldeas de países africanos pobres, y realmente las grandes transnacionales encargadas de las investigaciones no han mostrado interés por desarrollar una vacuna contra esta terrible afección, que preferentemente sufren los desvalidos del continente africano.

Bibliografía

- Andrei, G., de Clerck, E. (1993). Molecular approaches for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Antiviral Research*, 22:45-75.
- Baush, D.J. (2017). Fiebres hemorrágicas virales. En: Goldman, L., Schafer, A. Tratado de Medicina Interna. 25 ed. Elsevier. Recuperado de: <http://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491130338003815>
- Brisse, M., Hinh, L. (2019). Hemorrhagic Fever-Causing Arenaviruses: Lethal Pathogens and Potent Immune Suppressors. *Front Immunol*, 10: 372. doi: 10.3389/fimmu.2019.00372
- CDC. (2014). Ebola Outbreak in West Africa (Guinea, Liberia, Sierra Leone, and Nigeria). Centers for Disease Control and Prevention. 2014. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/index.html>
- CDC. (1998). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mortal Wkly Rep* 37(S3):1-15.
- Chen, Z.H., Qx, C., Song, R.S.Y., Xp, C. (2014). Co-Circulation of Multiple Hemorrhagic Fever Diseases with Distinct Clinical Characteristics in Dandong, China. *PLoS ONE*, 9(2):56-67.
- Chin, J. (2001). Control of communicable diseases. Manual. 17ª ed. American Public Health Association. http://www.who.int/emc/documents/haem_fever/docs/whoemcdis977E.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2014). Outbreak of ebola hemorrhagic fever in guinea. Rapid risk assessment.
- Gan, V.C.H., Leo, Y.S. (2014). Current epidemiology and clinical practice in arboviral infections—implications on blood supply in South-East Asia. *ISBT Science Series*, 9:262-7.
- Geisbert, T.W. (2016). Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola (filovirus). En: Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Octava edición. Elsevier. Recuperado de: <http://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
- Huggings, J.W. (1989). Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Reviews of Infectious Diseases*, 4(suppl): S750-S761.
- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Red Nacional de Vigilancia Epidemiológicas (RENAVE). (2013). Protocolo de las enfermedades de declaración obligatoria. Protocolo de vigilancia de las Fiebres Hemorrágicas Víricas.
- Kilmarx, P.H., Clarke, K.R., Dietz, P.M., Hamel, M.J., Husain, F., Mc Fadden, J.D., et al. (2014). Ebola Virus Disease in Health Care Workers-Sierra Leone. *MMWR*, 63(49):98-102.

- Lahariya, C., Goel, M., Kuma, R.A., Puri, M., Sodhi, A. (2012). Emergence of viral hemorrhagic fevers: Is recent outbreak of CrimeanCongo hemorrhagic fever in India an indication? *J Postgraduate Med*, 58(1):24-36.
- Langer, M., Portella, G., Finazzi, S., Chatenoud, L., Lanini, S., Vairo, F. (2018). Intensive care support and clinical outcomes of patients with Ebola virus disease (EVD) in West Africa. *Intensive Care Med*, 44. doi: 10.1007/s00134-018-5308-4
- Lawrence, O., Gostin, J.D. (2018). New Ebola Outbreak in Africa Is a Major Test for the WHO. *JAMA*, 320(2). doi: 10.1001/jama.2018.8537
- Mateusz, P., Karwowski, P., Elissa, M., Kathleen, E.F. (2014). Clinical Inquiries Regarding Ebola Virus Disease Received by CDC. *MMWR*, 63(49):56-69.
- Mobula, L.M., MacDermott, N., Hoggart, C., Brantly, k., Plyler, W., Brown, J. (2018). Clinical Manifestations and Modes of Death among Patients with Ebola Virus Disease, Monrovia, Liberia, 2014. *Am J Trop Med Hyg*, 98(4). doi: 10.4269/ajtmh.17-0090
- Mostafavi, E., AliAkbar, H., Sahar, K., Chinikar, S. (2013). Spatial Analysis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Iran. *Am J Trop Med Hyg*, 89(6):1135-41.
- Okeke, I.N., Manning, R.S., Pfeiffer, T. (2014). Diagnostic schemes for reducing epidemic size of african viral hemorrhagic fever outbreaks. *J Infect Dev Ctries*, 8(9):1148-59.
- Peña, E.V., Rodríguez, A. (2010). Fiebres hemorrágicas virales. Actualización, diagnóstico y tratamiento (Eci-med). Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/fiebre_hemorragica/fiebre_hemorragica_completo.pdf
- Sing Sin, S., Omar, S., Teoh, B.T., AbdJamil, J., AbuBakar, S. (2013). Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*, 7(5):e2194.
- Sewall, N., Richards, G., Duse, A., Swanepoel, R., Paweska, T. (2014). Clinical Features and Patient Management of Lujo Hemorrhagic Fever. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(11):e3233.
- The Center for Food Security and Public Health; Iowa State University Animal disease factsheets. Ebola and Marburg Hemorrhagic Fevers. 2014.
- Pan American Health Organization. Washington. (2014). Enfermedad por el virus del Ébola, implicaciones de la introducción en las Américas. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=26414&Itemid=999999&lang=es (acceso: 9/07/2015). [Links]
- Parkes-Ratanshi, R., Elbireer, A., Mbambu, B., Mayanja, F., Coutinho, A. (2014). Ebola Outbreak Response; Experience and Development of Screening Tools for Viral Haemorrhagic Fever (VHF) in a HIV Center of Excellence Near to VHF Epicentres. *PLoS ONE*, 9(7):e10033
- Tiffany, A., Vetter, P., Mattia, J., Dayer, J.A., Bartsch, M., Kasztura, M., et al (2016). Ebola virus disease complications as experienced by survivors in Sierra Leone. *Clin Infect Dis*, 62. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw158>
- World Health Organization. (2014). Enfermedad por el virus del Ebola. Recuperado de: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/faq-ebola/es/> (acceso: 9/07/2015). [Links]
- Yadav, P., Pragya, D., Yogesh, K.G., Madhulika, M. (2014). Emergence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Amreli District of Gujarat State, India. *Int J Inf Dis*, 18:97-100.
- Zapata, J., Cox, D., Salvato, M. (2014). The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(6):e2858.

ENFERMEDADES POR HANTAVIRUS

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Enfermedad viral aguda producida por varias especies del género Hantavirus de la familia Bunyaviridae, relacionados cada uno con una especie particular de roedor campestre, que constituye su huésped natural y que no sufre la enfermedad pero al ser transmitida al hombre provoca fiebre hemorrágica, con síndrome renal o síndrome cardiopulmonar, insuficiencia respiratoria aguda con efecto principal sobre el endotelio vascular de diferentes órganos, lo cual explica el aumento de la permeabilidad vascular, la tendencia al *shock* y a las manifestaciones hemorrágicas en sus formas graves, en las que además se produce afección del corazón.

Se considera una zoonosis emergente y una enfermedad de declaración obligatoria, que constituye un problema de salud en varias regiones del mundo. Fue descrita por primera vez antes de la Segunda Guerra Mundial en Manchuria y el primer aislamiento del virus en un roedor sucedió en 1977, cerca del río Hantan.

El género Hantavirus con cuatro serogrupos y más de 50 virus causantes, es el único de la familia Bunyaviridae no transmitido por artrópodos. Son virus cuyo genoma es ARN de tres segmentos, monocatenario y con polaridad negativa. Presenta forma oval o esférica de 80 a 120 nm de diámetro, son encapsulados, con cápside helicoidal; la cápsula se obtiene por gemación en el aparato de Golgi de las células eucariontes y está formada por una bicapa lipídica con grosor aproximado de 5 a 7 nm. Todos los hantavirus insertan dos glucoproteínas virales en la cápsula denominado Gn y Gc, se refiere respectivamente a los extremos aminoterminal o carboxiterminal de la poliproteína que les da origen. Al microscopio electrónico se observan como proyecciones hexagonales de 5 a 10 nm de longitud, cumpliendo las veces de ligandos para la adherencia del virus a su receptor en las células blancas (en este caso, las betaintegrinas), lo que favorece la fusión de las membranas.

Cada virión contiene tres nucleocápsides formadas por cada uno de los segmentos de ARN y la proteína N. Cada segmento genómico se denomina según su tamaño: L, M y S, como grande, mediano y pequeño. El segmento L codifica por la transcriptasa viral o ARN polimerasa dependiente de ARN. El M codifica por las dos glucoproteínas antes mencionadas (Gn y Gc). Por último, el segmento S codifica la proteína de la nucleocápside o N. Las cápsides están constituidas por la proteína N que se asocia con la formación de anticuerpos.

Epidemiología

Estos virus tienen una distribución geográfica característica. El virus de Seoúl es de distribución universal, el Puumala en Europa, el Hantaan en Asia, el Dobrava en Serbia y Montenegro. En el continente americano se han reconocido numerosos hantavirus (Laguna negra, Andes, Jutal, Nueva York 1, Monongahela, Bayou, Canal *Black Creek*).

Las principales especies y subfamilias de roedores de campo que sirven de reservorio de estos virus son *Apodemus*, *Clethrionomys*, *Rattus norvegicus*, *Peromyscus maniculatus*, *Neotoma*, *Sigmodontinae* y *Oligoryzomys longicaudatus*. Con menor frecuencia topos, ardillas listada, musarañas y en Rusia, Japón y China un tipo de ácaro –*Laelaps jettmari*– también sirven de reservorios.

Los brotes se han asociado a los cambios estacionales de los factores climáticos y a la dinámica de la población de roedores, que traen como consecuencia la competencia entre especies por el alimento, el espacio o el apareamiento, así como a la presencia o ausencia de depredadores y a las intervenciones humanas que alteran el ecosistema.

El modo de transmisión más probable es aerosoles, a partir de las excretas y saliva de los roedores en lugares cerrados o mal ventilados, con reportes aislados de transmisión entre personas, aunque en los últimos años se describe la transmisión en el laboratorio; otras posibles vías de inoculación son las mucosas (conjuntival, nasal o bucal), mediante el contacto de las manos contaminadas con el virus y por contacto íntimo o estrecho con un paciente, especialmente durante la fase prodrómica. De manera excepcional puede adquirirse la infección por ingestión de alimentos o agua contaminada con secreciones infectadas o por la mordedura del roedor.

En los humanos, la mayor viremia ocurre en los días previos al inicio de los síntomas y su eliminación es por la orina, heces fecales y saliva.

El periodo de incubación es entre días y seis semanas, con una media de dos semanas, y son susceptibles todas las personas que no han enfermado antes o no tienen antecedentes serológicos de infecciones. Se desconoce la protección y duración de la inmunidad conferida por la infección previa, aunque no se han reconocido segundas infecciones.

Es más frecuente en poblaciones rurales con condiciones socioeconómicas desfavorables, en manipuladores de leña, así como trabajadores y visitantes de áreas boscosas y granjas. El acceso o la actividad de limpieza en habitaciones cerradas donde habitan ratones (galpones, cabañas, garajes, graneros) se convierte en un factor de riesgo importante. También dentro de los grupos de alto riesgo se encuentran campistas, espeleólogos y las personas que trabajan en el campo con manipulación de estos animales, de su orina y heces, o que debido a actividades recreativas se acercan a sus madrigueras. Además, predomina en el sexo masculino en una relación de 2:1.

Patogénesis

En un comienzo la infección ocurre en las células endoteliales de la microcirculación pulmonar; luego el virus pasa al torrente circulatorio y se replica en las células endoteliales de diferentes órganos, para causar infección persistente. Después de su adhesión mediante las glicoproteínas Gn y Gc, sucede la endocitosis de la partícula viral, y dentro de la vesícula endocítica se da la fusión de la cápsula viral con la membrana vesicular, lo que posibilita la entrada del virus.

El virus se replica en el citoplasma de las células infectadas. Una vez que ocurre la transcripción del ARN genómico, se produce la síntesis proteica. Las proteínas son dirigidas al retículo endoplasmático rugoso, donde se da la formación de la cápside. Las nucleocápsides así formadas emigran al aparato de Golgi, donde adquieren la envoltura por gemación, luego se agrupan para formar los nuevos viriones de la progenie que salen de la célula por exocitosis.

El efecto patogénico fundamental en la infección por hantavirus se produce a través de la afeción sobre el principal órgano diana, que es el endotelio vascular y, específicamente, sobre las betaintegrinas que de forma normal cumplen funciones de mantenimiento de la integridad capilar, la reparación vascular y la respuesta inmunitaria celular y la angiopoyetina 2, por lo que

se deteriora la adhesión entre las células endoteliales, lo cual da lugar a la fuga capilar que compromete el estado del volumen intravascular.

Además, la respuesta inmunitaria celular y la respuesta inflamatoria secundaria a la estimulación de células dendríticas, macrófagos, monocitos y linfocitos infestados por el virus es mediada por la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y el interferón alfa (IFN α), así como por la citotoxicidad ejercida por los linfocitos citotóxicos, de forma directa sobre las células endoteliales infestadas y el efecto directo producido por el virus, específicamente sobre la célula endotelial que deprime su migración, lo cual impide mantener la integridad de los vasos sanguíneos. El aumento de los linfocitos CD8 se ha relacionado con las formas clínicas más graves.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

En las décadas de 1930 y 1940, los médicos rusos y japoneses describieron una enfermedad febril grave en los soldados de las tropas militares en el Este de Rusia y en el Noreste de China que denominaron nefritis epidémica y fiebre hemorrágica epidémica, respectivamente, en aquel entonces se sugirió que ambas enfermedades podrían tener como agente causal un mismo virus. Años más tarde, a comienzos de la década de los 50, durante la guerra de Corea, ocurrieron 3200 casos de fiebre hemorrágica asociada a un síndrome con fallo renal y elevada letalidad en soldados de las Naciones Unidas. Años después, en la séptima década del siglo pasado se hace su descripción caracterizada por la repentina aparición de fiebre, dolor lumbar, manifestaciones hemorrágicas y alteraciones de la función renal, comenzando a considerarse como una infección endémica en varios países del continente asiático y europeo, anualmente suceden miles de casos, sobre todo en China.

Desde el punto de vista clínico se han descrito cinco etapas que pueden superponerse:

1. La etapa febril con una duración entre 3 y 7 días evoluciona con temperaturas hasta de 39 °C con escalofríos, cefalea, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o lumbar, y rubor facial que en ocasiones recuerda una quemadura solar con dermatografismo. Los pacientes también presentan inyección conjuntival y petequias en el paladar, áreas sometidas a presión y pliegue axilar, con bradicardia relativa.
2. La fase siguiente es la hipotensiva con descenso brusco de la presión arterial que puede evolucionar al *shock* por hemorragias o por disfunción endotelial, con aumento del hematocrito y de los leucocitos, así como mayor trombocitopenia. Su duración es de varias horas a 3 días y se produce con más frecuencia al quinto día de iniciados los síntomas.
3. Cuando el paciente comienza a recuperar y estabilizar la presión arterial se produce la fase oligúrica aproximadamente al octavo día, con ritmo de diuresis menor que 500 mL en 24 h y aumento rápido de los *azoados* con duración entre 3 y 7 días, en la que pueden exacerbarse los vómitos y las hemorragias, e incluso, desarrollarse una coagulación intravascular diseminada.
4. Si el paciente no fallece, después se manifiesta la fase de diuresis entre el undécimo y duodécimo día, con recuperación de esta, para pasar a una poliuria entre 3 y 6 L diarios. En esta fase pueden aparecer complicaciones neurológicas y pulmonares.
5. Por último, se produce la fase de la convalecencia que puede durar entre varias semanas y meses.

Los exámenes complementarios fundamentales serán el hemograma, que debe mostrar hemoconcentración, leucocitosis, trombocitopenia y elevación de *azoados*. En el examen de orina

es característica la proteinuria entre el segundo y quinto día, y la presencia de cilindros hemáticos y leucocitarios. El potasio puede variar según la fase en que se encuentre el paciente.

El diagnóstico específico se realiza mediante la demostración de anticuerpos IGM por medio de técnicas como Elisa o inmunofluorescencia indirecta.

Todos los años se registran entre 150 000 y 200 000 casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal en todo el mundo, más de la mitad en China, con una letalidad entre el 1 y el 15 % sobre todo en las fases oligúrica e hipotensiva.

Una forma más leve conocida como nefritis epidémica se presenta en Europa Central, causada por el Hantavirus Puumala y su reservorio es el roedor de la subfamilia Arvicolinae Myodes Glareolus, con periodo de incubación de 2 a 6 semanas.

El inicio de la enfermedad se caracteriza por aparición brusca de fiebre, seguida por síntomas como dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y signos de insuficiencia renal. Hasta el 25 % se observan miopatías agudas. En general tiene buen pronóstico, aunque algunos pacientes requieren hemodiálisis y la letalidad es menor que el 1 %.

Síndrome cardiopulmonar por hantavirus

Fase prodrómica

De comienzo súbito, con cuadro gripal de fiebre, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, tos seca, odinofagia, inyección conjuntival, mareos, petequias, con duración entre uno a seis días y en algunos casos hasta 15 días.

Fase cardiopulmonar

Se caracteriza por la evolución rápida entre 4 y 10 h hacia la insuficiencia respiratoria aguda por edema pulmonar no cardiogénico, que obliga a indicar la ventilación mecánica, algunos pacientes manifiestan secreciones respiratorias abundantes de color ámbar ricas en proteínas. Al mismo tiempo, se produce un derrumbe cardiovascular con hipotensión arterial, que puede llegar al *shock* con índices cardíacos menor que 2/min/m², aumento de las resistencias vasculares periféricas, con presión capilar pulmonar normal o bajas y disminución de la entrega de oxígeno a los tejidos. Además, aparecen manifestaciones hemorrágicas a distintos niveles principalmente en sitios de punción, hematuria y púrpura petequial, fallo renal agudo en algunos casos y manifestaciones neurológicas como meningitis aséptica. Algunos autores clasifican el fallo cardiopulmonar en ligero o grado 1, moderado o grado 2 y severo o grado 3, según la presión arterial media y la respuesta a las aminas vasoactivas e inotrópicos.

La principal teoría patogénica incluye elementos relacionados, tanto con la virulencia del hantavirus al evadir la respuesta inmune, como también la acción citotóxica directa de los linfocitos T CD8 activados sobre células endoteliales y la liberación de citocinas por varias estirpes celulares, que contribuyen al aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, responsables además de la depresión miocárdica y el *shock*. Otros elementos que influyen de manera negativa son el edema pulmonar y efusión pleural, que reducen el llenado diastólico y la vasodilatación periférica por la liberación de mediadores vasodilatadores.

En los pacientes con buena evolución y en los casos leves con hipoxemia ligera, la recuperación del cuadro agudo es rápida, aunque la fase de convalecencia puede prolongarse semanas o meses en la mayoría de los casos, muchos pacientes presentan secuelas respiratorias, trastornos visuales como exudados algodonosos, atrofia corioretinal, microaneurimas, aumento de presión

intraocular, fotofobia, engrosamiento del cristalino y miopatía transitoria (no atribuibles a la hipoxemia), hipoacusia sensorioneural tardía, bradipsiquia y debilidad muscular extrema, esto último se traduce como un componente miopático.

Fase de convalecencia

Se extiende durante 2 a 8 semanas. La recuperación casi siempre es total, sin secuelas. Se ha observado en esta fase importante caída del cabello.

Diagnóstico

Los exámenes de laboratorio informan hemoconcentración intensa, con descenso de la hemoglobina después de la reanimación con volumen. Leucocitosis mayor que 12 000 células/mm³ con desviación a la izquierda que en ocasiones llega a producir reacciones leucemoides, inmunoblastos mayor que el 10 % del recuento de linfocitos (característica particular de esta infección), trombocitopenia que puede ser severa por destrucción periférica o consumo, hipoalbuminemia, moderado aumento de LDH, TGO, TGP, amilasa, creatinina y tiempos de protrombina y kaolín prolongados. Un hallazgo común es la hiponatremia moderada, asociada a hipovolemia o aumento de la secreción de hormona antidiurética.

Los rayos X de tórax al inicio puede ser normal pero evolutivamente aparece edema intersticial unilateral o bilateral, líneas B de Kerley, más tarde edema alveolar y efusiones pleurales significativas.

Mediante la gasometría se hacen evidentes las severas alteraciones del intercambio gaseoso con PAO₂ menor que 60 mmHg, PAO₂/FIO₂ menor que 200 y en casos severos menor que 100, QS/QT mayor que el 15 %. Aumentos significativos de ácido láctico y disminución de bicarbonato se observan con frecuencia.

La *compliance* del sistema respiratorio muy disminuida, en los casos más graves suele estar por debajo de 12 cmH₂O/L.

En el electrocardiograma es frecuente el bloqueo incompleto de rama izquierda y por ecocardiograma se hace evidente la disminución de la contractibilidad por miocarditis, isquemia miocárdica o ruptura de músculos papilares.

El diagnóstico específico se basa en la demostración de anticuerpos específicos IGM desde el segundo día de comenzados los síntomas e IGG en sangre o suero por Elisa, inmunoelectrotransferencia en tiras o por western blot. Pueden estudiarse tejidos obtenidos por biopsia o necropsia (pulmón, hígado, riñón y bazo) y muestras de sangre, durante los primeros 10 días de iniciada la enfermedad, para trascripción reversa acoplada con reacción de polimerasa en cadena (RPC-TR) o inmunohistoquímica con detección de antígenos virales en células infectadas presentes en tejido pulmonar fijados en formalina o congelado.

En microscopía electrónica se demuestra la presencia de antígenos e inclusiones virales en células endoteliales microvasculares del pulmón, en células dendríticas, macrófagos y linfocitos.

El aislamiento viral de muestras sanguíneas en la fase aguda, su uso no es de rutina, casi siempre es negativo y además requiere de condiciones de bioseguridad de nivel tres o más.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece con la leptospirosis, infecciones graves por gérmenes bacterianos, las rickettsiosis, dengue, triquinosis, psitacosis, neumonías atípicas, neumonía por

influenza, meningococcemia, insuficiencia cardiaca y causas de *shock* séptico, de distrés respiratorio y abdomen agudo.

Los principales hallazgos en las autopsias de fallecidos muestran aumento del doble al triple del peso de los pulmones, con edema pulmonar, membranas hialinas fibrinosas e infiltrado por células mononucleares con escasos neutrófilos y conservación de la arquitectura alveolar, pero con la cavidad ocupada por materia proteinacea, eosinófila y descamación de macrófagos. El epitelio alveolar casi intacto y los tabiques alveolares hiperémicos e infiltrados por inmunoblastos. Las cavidades pleurales contenían como promedio 500 mL de líquido cetrino o serohemático. El corazón también con aumento de su peso, con infiltración intersticial exudativa de células mononucleares inmaduras, macrófagos y linfocitos CD4 y CD8. En la mayoría de los órganos se describen células de tipo inmunoblastos en el espacio intravascular.

Prevención

Se ha estado trabajando en los últimos años en la obtención de una vacuna que pueda erradicar el peligro que representan las infecciones por hantavirus. Entre ellas se incluyen vacunas inactivadas, vacunas de ADN, proteínas recombinantes y vectores virales como los adenovirus, los cuales han sido construidos para expresar la nucleoproteína o la glucoproteína (Gn y Gc), por ejemplo, del virus Andes, y han sido probadas en hámster, induciendo en ellos una apropiada respuesta inmunitaria protectora.

Se han desarrollado vacunas inactivadas contra la fiebre hemorrágica con síndrome renal, derivadas tanto de cerebro de ratón como de cultivos celulares, y se han probado en poblaciones humanas, aunque no han sido aprobadas en muchos países.

La eliminación del vector transmisor o evitar su contacto será la medida más importante. La protección de los alimentos en recipientes y lugares a prueba de roedores, así como la protección con mascarillas, guantes, gorros, caretas, calzado adecuado y el uso de ropa desechable en las ocupaciones de riesgo sanitario, evitando salpicaduras de sangre y fluidos corporales, aunque no sea el medio de transmisión fundamental serán importantes.

Otras medidas que se deben tomar son la incineración de desechos sólidos, el tratamiento adecuado de residuales líquidos y la descontaminación y desinfección de superficies y zonas contaminadas, roseando soluciones desinfectantes y detergentes de uso doméstico como el hipoclorito de sodio y el alcohol etílico al 70 %, sin barrer ni aspirar, mediante lienzos embebidos, son también medidas aplicables. La luz solar y las radiaciones ultravioleta inactivan y destruyen respectivamente al virus. Las temperaturas mayores que 37 °C y condiciones extremas de pH también inactivan el virus.

Tratamiento

El tratamiento comprende: aislamiento aéreo, medidas generales como reposo, oxigenación, hidratación no excesiva ni deficitaria con balance hídrico riguroso, prevención del sangrado digestivo y tromboembolia venosa, evitando el uso de anticoagulantes en los casos con manifestaciones hemorrágicas, y el apoyo de los órganos y sistemas en fallo, que incluyen el apoyo dialítico y ventilatorio de ser necesario, así como el uso de aminas vasoactivas y agentes inotropos de forma muy precoz en los casos de *shock*, en los que estará indicada la monitorización hemodiná-

mica invasiva con catéter de Swan-Ganz, termodilución transpulmonar (Picco) o preferiblemente por medios no invasivos como el ecocardiograma o la bioimpedancia.

Se ha ensayado el uso de la ribavirina intravenosa al principio de la enfermedad en dosis de 33 mg/kg, continuando con 16 mg/kg cada 6 h durante 4 días, y 8 mg cada 8 h durante 3 días, aunque su eficacia es dudosa en el síndrome cardiopulmonar.

También se ha utilizado la metilprednisolona 16 mg/kg/día durante 3 días con seguridad, pero sin impacto en la mortalidad.

Desde el punto de vista ventilatorio se aplican los protocolos establecidos para el síndrome de distrés respiratorio, con reportes de aplicación de ECMO venoarterial con buenos resultados en casos graves. Para la sedación se han recomendado las combinaciones de midazolam con morfina o fentanilo. En los casos ligeros puede iniciarse con ventilación no invasiva durante 2 h, evaluando la respuesta con vigilancia intensiva.

La administración de anticuerpos neutralizadores durante la fase aguda del síndrome pulmonar por hantavirus, podría ser una alternativa efectiva de tratamiento y profilaxis. Pacientes con títulos bajos de anticuerpos neutralizadores, a menudo se asocian con un cuadro clínico grave de la enfermedad, mientras que con títulos altos desarrollan un cuadro más leve.

Solo se indicarán antibióticos antes de confirmar el diagnóstico si se sospecha neumonía bacteriana de la comunidad o si se establece una infección nosocomial.

Los objetivos del tratamiento son lograr buena perfusión distal, saturación arterial de O₂ mayor que el 90 %, PAM mayor que 70-80 mmHg, índice cardiaco mayor que 2,5 L/min/m², saturación venosa central mayor o igual que el 70 %, diuresis mínima mayor que 0,5 mL/kg/h y lactato menor que 4 mmol/L.

El pronóstico es muy reservado con letalidad del 30 al 50 %, mayor entre las mujeres en algunos países como Chile. Se consideran factores de mal pronóstico: PaO₂/FiO₂ de ingreso menor que 200.

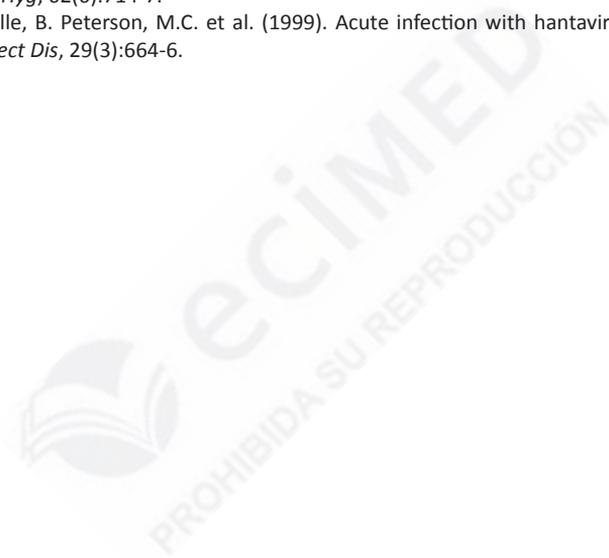
- Índice APACHE II: al ingreso a la unidad de cuidados intensivos mayor que 15.
- Índice SOFA: al ingreso en la unidad de cuidados intensivos mayor que 6.
- Insuficiencia renal aguda oligúrica.
- Frecuencia respiratoria mayor que 30 respiraciones/min; pH al ingreso menor que 7,2.
- Leucopenia menor que 2000/mm³ o leucocitosis mayor que 25 000/mm³. Inmunoblastos mayor que el 40 %.
- Presión arterial sistólica menor que 90 mmHg, presión arterial media menor que 70 mmHg, resistencia vascular pulmonar mayor que 250 dinas/cm³, índice cardiaco menor que 2 L/min/m².

Bibliografía

- Akram Sami, M., Huang, B. (2019). Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. Stat Pearls Internet. Last Update: May 14, 2019.
- Amaral, C.D., Costa, G.B., de Souza, W.M., Alves, P.A., Borges, I.A., Tolardo, A.L., Romeiro, M.F., Drumond, B.P., Abrahão, J.S., Kroon, E.G., Paglia, A.P., Figueiredo, L.T.M., de Souza Trindade, G. (2018). Silent Orthohantavirus Circulation Among Humans and Small Mammals from Central Minas Gerais, Brazil. *Ecohealth*, 15(3):577-89.
- Beers, M.H., Berkow, R. (1999). El Manual Merck. Décima edición en español. Ed. Elsevier, pp.1316-7.
- Bharadwaj, M., Nofchissey, R. Goade, D. et al. (2000). Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis*, 182(1):43-8.

- Chandy, S., Mathai, D. (2017). Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 35(2):165-75.
- Clement, J., LeDuc, J.W., McElhinney, L.M., Reynes, J.M., Van Ranst, M., Calisher, C.H. (2019). Clinical Characteristics of Ratborne Seoul Hantavirus Disease. *Emerging Infect Dis*, 25(2):387-8.
- Cofre, J.G. (2001). Enfermedades transmisibles. Recomendaciones para el manejo de los contactos epidemiológicos. *Rev Chil Infect*, 18(1): 45-56.
- Constanza Castillo, H., Ortega, R.C. Riquelme, O., Tapia, R., Vinko, G., Tominic, M., Vialc, F., Valdivieso, R.F. (2009). Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus Chile-2007. *Rev Chil Infect*, 26(1): 68-86.
- Crowley, M.R., Kessler, R.W., et al. (1998). Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*, 26(2):409-14.
- Ferres, M. Vial, P. Marco, C. (2007). Prospective evaluation of household contacts of persons with Hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis*, 195(11):1563-71.
- Garrido, J.L., Prescott, J., Calvo, M., Bravo, F., Álvarez, R., Salas, A., Riquelme, R., Rioseco, M.L., Williamson, B.N., Haddock, E., Feldmann, H., Barria, M.I. (2018). Two recombinant human monoclonal antibodies that protect against lethal Andes hantavirus infection in vivo. *Sci Transl Med*, 21(10):468.
- Guzmán, G.P., Tapia, E.O., Villaseca, H.M., Araya, O.J., Antonio, P.L., Lee, O.B., Roa, J. (2010). Hallazgos morfológicos en casos fatales de síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Estudio de 7 autopsias. *Rev Chil Infect*, 27(5):398-405.
- Hallin, G.W., Simpson, S.Q., Crowell, R.E, et al. (1996). Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med*, 24(2):252-8.
- Heymann, D.L., (2005). El control de las enfermedades trasmisibles. Washington, D.C. Decimooctava edición. Área de publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud, pp.227-33.
- Khan, A.S., Khabbaz, R.F. Armstrong, L.R. et al. (1996) Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 US cases. *J Infect Dis* 173(6):1297-303.
- Kuenzli, A.B., Marschall, J., Schefold, J.C., Schafer, M., Engler, O.B., Ackermann-Gäumann, R., Reineke, D.C., Suter-Riniker, F., Staehelin, C. (2018). Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. *Clin Infect Dis*, 13;67(11):1788-95.
- Lee, N., Qureshi, S.T. (2013). Coronavirus, Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus, Hantavirus. *Crit Care Clin*, 29:1045-68.
- Leen, A.M., Heslop, H.E. (2008). Cytotoxic T lymphocytes as immune-therapy in haematological practice. *Br J Haematol*, 143(2):169-79.
- Levy, H., Simpson, S.Q. (1994). Hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*, 149(6):1710-3.
- Levy, H., (1996). Identificación de una enfermedad previamente no diagnosticada: syndrome pulmonary por hantavirus. En: Ayres, S.M., (ed.). *Tratado de medicina crítica y terapia intensiva*. Buenos Aires. 3ª edición. Ed. Médica panamericana, pp.1321-23.
- Llah, S.T., Mir, S., Sharif, S., Khan, S., Mir, M.A. (2018). Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. *J Med Virol*, 90(6):1003-9.
- Londoño, A.F., Levis, S., Rodas, J.D. (2011). Hantavirus como agentes emergentes de importancia en Suramérica. *Biomédica*, 31:451-64.
- Mertz, G.J., Hjelle, B. Crowley, M. et al. (2006). Diagnosis and treatment of new world hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis*, 19(5):437-42.
- Mertz, G.J., Miedzinski, L., Goade, D., Pavia, A.T., Hjelle, B., Hansbarger, C.O., Levy, H., Koste, F.T., Baum, K., Lindemulder, A., Wang, W., Fernández, L., Whitley, H. (2004). Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*, 39(9):1307-13.
- Moore Ross, A., Griffen, D. (2019). Hantavirus Syndrome. Stat Pearls Internet. Last Update: May 10, 2019.
- Moreli, M.L., Novaes, D.P., Flor, E.C., Saivish, M.V., Costa, V.G.D. (2017). Seropositivity diagnosis for hantavirus in Jataí, Goiás State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 50(4):530-4.
- Pergam, S.A., Schmidt, D.W., Nofchissey, R.A., Hunt, W.C., Harford, A.H., Goade, D. (2009). Potential Renal Sequelae in Survivors of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, 80(2):279-85.
- Peters, C.J., Khan, A.S. (2002). Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*, 34(9):1224-31.

- Rhee, D.K., Clark, R.P., Blair, R.J., Katz, J.D., Loscalzo, J. (2012). Clinical problem-solving Breathtaking Journey. *N Engl J Med*, 367:452-7.
- Saggiaro, F.P., Rossi, M.A. Duarte, M.I. et al. (2007). Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 195(10):1541-9.
- Vial, P.A., Valdivieso, F., Ferres, M., Riquelme, R., Rioseco, M.L., Calvo, M., Castillo, C., Díaz, R., Scholz, L., Cui-za, A., Belmar, E., Hernández, C., Martínez, J., Lee Mertz, G.J. (2013). Hantavirus High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*, 57(7):943-51. doi: 10.1093/cid/cit394.
- Warner, B.M., Stein, D.R., Griffin, B.D., Tierney, K., Leung, A., Sloan, A., Kobasa, D., Poliquin, G., Kobinger, G.P., Safronetz, D. (2019). Development and Characterization of a Sin nombre Virus Transmission Model in *Peromyscus maniculatus*. *Viruses*, 11(2).
- Wells, R.M., Sosa Estani, S. Yadon, Z.E. (1997). An unusual Hantavirus outbreak in Southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis*, 3(2):171-4.
- Wells, R.M., Young, J. Williams, R.J., et al. (1997). Hantavirus transmission in the United States. *Emerg Infect Dis*, 3(3):361-5.
- Young, J.C., Hansen, G.R. Graves, T.K. et al. (2000). The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, 62(6):714-7.
- Zavasky, D.M., Hjelle, B. Peterson, M.C. et al. (1999). Acute infection with hantavirus without pulmonary edema. *Clin Infect Dis*, 29(3):664-6.



CHIKUNGUNYA

Dr. Daniel González Rubio

Desde el año 2004 la reemergencia del virus Chikungunya ha causado epidemias de magnitud sin precedentes en Asia y África. Antes de esta fecha, la fiebre chikungunya se incluía entre las llamadas arbovirosis “olvidadas”. La introducción del virus en nuevas áreas de Europa y América, donde los vectores competentes son endémicos, ha aumentado el interés de la comunidad científica en relación con el impacto de la enfermedad sobre la salud pública mundial.

Existen dos vectores principales para el virus Chikungunya: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Los humanos son el reservorio principal durante los periodos epidémicos. En periodos interepidémicos se han identificado otros reservorios, entre ellos, primates no humanos, roedores y aves. Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico. Después de un periodo promedio de incubación extrínseca durante 10 días, el mosquito es capaz de transmitir el virus a un huésped susceptible.

Concepto

Enfermedad infecciosa aguda transmitida por vectores, caracterizada por fiebre, artralgias y otras manifestaciones benignas. Sin embargo, en recientes brotes ha surgido un número importante de casos con manifestaciones atípicas y compromiso severo de órganos vitales.

Agente causal

El Chikungunya es un virus ARN, perteneciente al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. El nombre Chikungunya deriva de una palabra utilizada en un grupo étnico que vive en regiones del sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique, tiene un significado similar a: “aquel que se encorva”, que describe la apariencia inclinada de las personas que sufren la característica y dolorosa artralgia.

Manifestaciones clínicas

Cuando un individuo recibe la picadura de un mosquito infectado con el virus Chikungunya, puede comenzar con síntomas después de 3 a 7 días (periodo de incubación intrínseco), que en algunos casos se prolonga hasta 12 días; sin embargo, hasta una tercera parte de las personas presentan infecciones asintomáticas.

Las manifestaciones más frecuentes de la fase aguda son fiebre elevada y de comienzo súbito, poliartralgias, cefalea, eritema (*rash*), mialgias, poliartrosis, vómitos y conjuntivitis. No se observan hallazgos específicos de laboratorio, pueden aparecer ligera trombocitopenia y leucopenia. Las transaminasas hepáticas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva pueden estar elevadas. Esta fase dura entre 3 y 10 días.

Después de los primeros 10 días de la enfermedad, la mayoría de los pacientes manifiesta mejoría del estado general y articular, sin embargo, más tarde aparecen síntomas reumáticos como poliartrosis distal, exacerbación del dolor articular y tenosinovitis de las muñecas y los tobillos.

Formas clínicas graves

Durante la fase aguda aparecen manifestaciones o complicaciones clínicas graves, las que se consideran formas atípicas de la enfermedad, debido a que aparecen con muy baja frecuencia. Aunque las muertes por el virus Chikungunya son raras, se reportó un aumento de la tasa de mortalidad durante las epidemias del 2004 y 2008 en la India y Mauricio, respectivamente.

Las manifestaciones graves se deben a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica del huésped o la presencia de otros factores individuales como la edad, enfermedades previas o coinfección; no obstante, la patogenia de la gravedad es hoy día un tema aún por investigar.

Los principales sistemas afectados incluyen al sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio, renal y digestivo. En la tabla 174.1 se resumen las principales formas graves o complicaciones reportadas en diferentes epidemias.

Tabla 174.1. Formas clínicas severas y complicaciones de la fiebre chikungunya

Neurológicas	Meningoencefalitis, encefalopatías, convulsiones y síndrome cerebeloso
Cardiovasculares	Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas
Renales	Nefritis e insuficiencia renal aguda
Otras	Neumonía, bronconeumonía, insuficiencia respiratoria aguda, hepatitis y pancreatitis

Se considera que la presentación clínica varía con la edad, los neonatos y ancianos son más propensos para desarrollar formas graves. Además, se han identificado algunas enfermedades subyacentes como factores de riesgo para una evolución desfavorable, entre ellas diabetes mellitus, cardiopatía y entidades que condicionan una respuesta inmunológica disminuida.

Cuando se presenta alguna de las mencionadas formas graves, se torna muy importante realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades infecciosas; las enfermedades que se deben tener en cuenta en este diagnóstico varían en relación con diferentes situaciones epidemiológicas. En Cuba se deben diferenciar la leptospirosis y el dengue principalmente, ambas en teoría pueden presentarse de manera simultánea con la infección por el virus Chikungunya en una misma persona, hecho que hace más complejo el manejo clínico.

Tratamiento

Hasta la fecha, no existe un tratamiento farmacológico antiviral específico para la infección por el virus Chikungunya, se recomienda reposo y beber abundante cantidad de líquidos. El tra-

tamiento sintomático incluye acetaminofén o paracetamol para el alivio de la fiebre, y agentes antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor articular. Algunos casos con dolor articular intenso y prolongado necesitan tratamiento con esteroides, por lo cual se recomienda tratamiento a corto plazo y realizar evaluación riesgo-beneficio en cada individuo.

Se debe evaluar el estado de hidratación del enfermo y administrar la apropiada terapia de rehidratación, según sea necesario. Deben ser identificados de manera precoz los signos de inestabilidad hemodinámica, así como alteraciones clínicas y de laboratorio que indiquen insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Se recomienda vigilar el estado de conciencia y la aparición de alteraciones neurológicas. Si aparecen signos de meningitis debe realizarse punción lumbar.

En caso de sospecha de coinfección con dengue deben identificarse los signos de alarma que indican extravasación de plasma. Si existen evidencias clínicas, de laboratorio o epidemiológicas de leptospirosis, se aconseja iniciar tratamiento específico para dicha entidad.

Bibliografía

- Ali, U., Isahak, I., Rahman, M.M. (2011). Chikungunya confused with dengue in Malaysia: Clinical, serological and molecular perspective. Internet. *J Microbiol*, 9(2).
- Angelini, P., Macini, P., Finarelli, A.C. (2008). Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer. *Parasitologia*, 50(1-2):97-8.
- Beesoon, S., Funkhouser, E., Kotea, N., Spielman, A., Robich, R.M. (2008). Chikungunya fever, Mauritius. *Emerg Infect Dis*, 14(2):337-8.
- Borgherini, G., Poubeau, P., Staikowsky, F. (2007). Outbreak of chikungunya on Réunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis*, 44(11):1401-7.
- Calvo, E.P., Sánchez-Quete, F., Duran, S., Sandoval, I., Castellanos, J.E. (2016). Easy and inexpensive molecular detection of dengue, chikungunya and zika viruses in febrile patients. *Acta Trop*, 163:32-7. Recuperado de: 10.1016/j.actatropica.2016.07.021
- Cabral-Castro, M.J., Cavalcanti, M.G., Peralta, R.H., Peralta, J.M. (2016). Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV, ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. *J Clin Virol*, 82:108-11. Recuperado de: 10.1016/j.jcv.2016.07.017
- Corrin, T., Waddell, L., Greig, J., Young, I., Hierlihy, C., Mascarenhas, M. (2017). Risk perceptions, attitudes, and knowledge of chikungunya among the public and health professionals: a systematic review. *Trop Med Health*, 45(21).
- Dupuis-Maquiraga, L., Noret, M., Brun, S., Le Grand, R., Gras, G., Roques, P. (2012). Chikungunya disease: Infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *Plos Neglected Trop Dis*, 6(3):1-10.
- Freitas, A.R.R., et al. (2018) Excess mortality in Guadeloupe and Martinique, islands of the French West Indies, during the chikungunya epidemic of 2014. *Epidemiology Infectious*, 28: 1-7.
- Gopakumar, H., Ramachandran, S. (2012). Congenital chikungunya. *J Clin Neonatol*, 1(3):155-6.
- Gudo, E.S., Black, J.F., Cliff, J.L. (2016). Chikungunya in Mozambique: A Forgotten History. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(11). Recuperado de: e0005001 10.1371
- Halstead, S.B. (2015). Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. *Emerging Infectious Diseases*, 21(4):557-61. 40 ref. 10.3201/eid2104.141723
- Hassan, R., Rahman, M.M., Moniruzzaman, M., Rahim, A., Barua, S., Biswas, R. et al. (2014). Chikungunya an emerging infection in Bangladesh: a case series. *Journal of Medical Case Reports*, 8:67.
- Lewthwaite, P., Vasanthapuram, R., Osborne, J.C. (2009). Chikungunya virus and central nervous system infections in children, India. *Emerg Infect Dis*, 15(2):329-31.
- Mavalankar, D., Shastri, P., Bandyopadhyay, T., Parmar, J., Ramani, K.V. (2008). Increase mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmadabad, India. *Emerg Infect Dis*, 14(3):412-15.
- Musso, D., Teissier, A., Rouaul, t.E., Teururai, S., de Pina, J.J., Nhan, T.X. (2016). Detection of chikungunya virus in saliva and urine. *Virology*, 13:102-016-0556-9.

- Nunes, M.R.T., Faria, N.R., de Vasconcelos, J.M., Golding, N., Kraemer, M.U.G., de Oliveira, L.F., et al. (2015). Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Medicine*, 13(1). Recuperado de: 10.1186/s12916-015-0348-x
- Ng, D.H.L., Ho, H.J., Chow, A., Wong, J., Kyaw, W.M., Tan, A., et al. (2018). Correlation of clinical illness with viremia in Zika virus disease during an outbreak in Singapore. *BMC Infectious Diseases*, 18(20).
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en la Américas. Washington, DC: OPS.
- Pialoux, G., Gauzere, B.A., Jaureguiberry, S., Strobel, M. (2007). Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis*, 7(5):319-27.
- Queyriaux, B., Simon, F., Grandadam, M., Michel, R., Tolou, H., Boutin, J.P. (2008). Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis*, 8(1):2-3.
- Rodríguez-Morales, A.J., Villamil-Gómez, W.E., Franco-Paredes, C. (2016). The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis*, 14(3):177-9. Recuperado de: 10.1016/j.tmaid.2016.05.004
- Roques, P., Gras, G., (2011). Chikungunya fever. Focus on peripheral markers of pathogenesis. *JID*, 203:141-3.
- Simon, F., Javelle, E., Oliver, M., Leparc-Goffart, I., Marimoutou, C. (2011). Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep*, 13: 218-28.
- Yactayo, S., Staples, J.E., Millot, V., Cibrelus, L., Ramon-Pardo, P. (2016). Epidemiology of Chikungunya in the Americas. *J Infect Dis*, 214(suppl 5):S441-S445. Recuperado de: 10.1093/infdis/jiw390



SÍNDROME RESPIRATORIO GRAVE AGUDO

Dr. Hubert Blas Rivero Martínez y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Los Coronavirus constituyen una familia de virus diversa desde el punto de vista genético, que en sus inicios fueron identificados como causa de resfriado común a comienzos de 1960 y se “etiquetó” como un virus simple no fatal de poca importancia. Es un virus ARN esférico o pleomórfico. Los principales subtipos de los Coronavirus son: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, cada uno con muchos serotipos que pueden infectar a los humanos o los animales (murciélagos, ballenas, cerdos, pájaros, gatos, perros y ratones) (CoV-43, CoV-NL63, CoV-229E, etc.). De esta manera transcurrió toda la segunda mitad del siglo xx, con la aparición esporádica o en brotes, con síntomas y signos respiratorios parecidos al *flu*.

En el 2001 se produjo un brote de Coronavirus NL63 en Canadá, diagnosticados por reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés, PCR); entre 2002 y 2003 surgió otro brote en la provincia de Guandong, China, que se propagó rápidamente hacia Hong Kong, Tailandia, Vietnam, Singapur, Canadá y EE. UU. de América, al cual se le llamo síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), con elevada mortalidad; después de este brote los microbiólogos e infectólogos descubrieron que fue provocado por una nueva forma de Coronavirus. Se reportaron 8 096 pacientes, de ellos fallecieron 774 (9 % de mortalidad), y para el 2004 el Centro de Control de Enfermedades (siglas en inglés CDC) de Atlanta y la OMS declararon estado de emergencia sanitaria.

La evolución de este virus mostró que no era estable, podía adaptarse y ser más virulento, aun letal para humanos. En junio del 2012 se describió otro brote de alta virulencia en Arabia Saudita, provocado también por otro Coronavirus que, dada su patogenicidad y gravedad de los síntomas y mortalidad recibió en seguida el nombre síndrome respiratorio del Medio Oriente por Coronavirus (siglas en inglés, MERS-CoV), la mayor parte de estas cepas provenían de dromedarios en esa zona árabe.

En marzo del 2018 la Organización Mundial de la Salud reportó 2 189 casos confirmados de MERS-CoV por el laboratorio, de los cuales 782 fallecieron en 27 países (35,72 % de mortalidad). Esta variante de MERS-CoV, la más grave de todas las infecciones causadas por Coronavirus, no se ha detectado en el continente americano a diferencia del SARS CoV, que en la epidemia de principios de siglo XXI se aislaron casos en México, Argentina, EE. UU. y Canadá. Hasta el momento, los países más afectados por el MERS CoV están situados en el Oriente Medio, África y Asia, los más afectados fueron: Bangladesh, Burkina Faso, Egipto, Etiopía, Iraq, Israel, Jordania, Kenya, Reino de Arabia Saudita, Mali, Marruecos, Nigeria, Omán, Pakistán, Catar, España (Islas Canarias), Túnez y la India.

El síndrome respiratorio grave agudo es una enfermedad infecciosa viral que surge en Asia, se trata de una neumonía atípica adquirida en la comunidad, producida por un coronavirus, el cual afecta de forma endémica algunas regiones de Asia, posiblemente como forma leve de la infección.

La transmisión es de persona a persona, como característica principal se transmite entre los trabajadores de la salud, en especial en las unidades de cuidados intensivos, donde disminuyó

la transmisión al suspender y contraindicar la ventilación no invasiva (esta medida fue más tarde cuestionada como factor de transmisión), el uso de máscara N-95, el lavado de manos, uso de guantes, gorro y la manipulación correcta de las secreciones y desechos, entre las más importantes. Se mantiene un riesgo no despreciable aun con estas medidas durante la intubación.

El coronavirus está ampliamente distribuido en el reino animal, se ha aislado en animales salvajes y domésticos con genética similar al coronavirus humano, que se reporta como causa de resfriado común desde el año 1974, al producir neumonía entre reclutas militares en un estudio de tres años por Wenzel y colaboradores.

El periodo de incubación medio es entre 3 y 7 días, aunque se reporta desde un día (cuatro pacientes en China) hasta 14 días. Existe discusión con el tiempo real de transmisión, su máximo periodo parece ser la segunda semana de la enfermedad, a partir del día 14 los niveles de excreción del virus disminuyen a valores posiblemente no infectantes.

En Cuba, a partir de las considerables alarmas provenientes de los brotes de SARS y su elevada mortalidad en Hong Kong y China, expandida con rapidez hacia Canadá, México, Argentina y Australia, se tomó la decisión por parte del Estado Cubano y bajo la dirección del Ministerio de Salud Pública de construir y equipar urgentemente 120 pequeñas áreas de terapia intensiva municipales, en igual cantidad de municipios del país, que no contaban con este tipo de facilidades para la atención de pacientes graves y, al mismo tiempo, se preparó al personal médico y de enfermería en diplomados de urgencias médicas, destinados a enfrentar posible brote epidémico de SARS en el Territorio Nacional. Afortunadamente, este brote nunca se produjo en Cuba, aunque se aislaron cepas de Coronavirus dispersas en secreciones traqueobronquiales, sin gravedad extrema, en algunos lugares del país, sin constituir un brote epidémico. Estas áreas intensivas municipales (AIM) constituyeron un eslabón de base en los cuidados intensivos cubanos, que mejoraron la atención al paciente grave.

Factores de riesgo

Los cuidadores de salud expuestos a aerosoles, microgotas de tos y estornudos es el principal factor de riesgo, por ejemplo, en Canadá se reportó en el 45 % de afectados (108/251), aunque el promedio en el mundo fue entre el 20 y el 30 %. Otro factor es en hogares hacinados, tanto para familiares como cuidadores de personas, enfermos y visitantes. Son más vulnerables los ancianos, el sexo masculino y los pacientes con enfermedades crónicas y debilitantes.

Transmisión y situaciones especiales

En China no se evidenció transmisión de niño a niño en las escuelas, donde estudiaban, afectados por el síndrome respiratorio severo agudo. En Hong Kong de 10 pacientes gestantes, cuatro recibieron ventilación mecánica, tres fallecieron; de cinco embarazadas del primer trimestre, cuatro abortaron de forma espontánea, sin embargo, no se aisló el virus en el cordón umbilical ni en el líquido amniótico. No existen datos suficientes para ver la repercusión real de la infección durante el embarazo y lactancia.

La transmisión en los vuelos aéreos parece ser por vía inhalatoria, a partir de microgotas aerosoles y por vía oro-fecal. De un total de 40 vuelos se diagnosticaron 37 afectados.

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta fiebre, escalofríos, tos seca, mialgias, decaimiento, malestar, cefalea, entre otras, que pueden agravarse con síntomas más graves como disnea, polipnea e insuficiencia res-

piratoria con necesidad de intubación y ventilación mecánica, y que reciben el nombre de SARS si se asocian a síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal), manifestaciones clínicas y de laboratorio de insuficiencia renal aguda con requerimientos de procedimiento de depuración renal, además, la aparición de linfopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia múltiple de órganos, lo cual puede implicar la muerte y que requieren cuidados intensivos con calidad elevada (MERS-CoV).

La tabla 175.1 muestra en orden de frecuencia los principales síntomas iniciales. El examen físico suele ser normal. La enfermedad es bifásica, después de una mejoría reaparece la fiebre y en breve el paciente se torna disneico e hipoxémico; en Asia se describieron casos con diarrea líquida. Con la experiencia de Toronto se comprobó que los síntomas respiratorios aparecieron al tercer día de ingreso y el fracaso respiratorio al octavo. La relación caso-fatalidad fue variable desde 0 hasta el 50 %, de los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos fue del 30 % y en general el 15 %.

Tabla 175.1. Frecuencia de síntomas de pacientes con SARS reportados en Singapur

Síntomas	%
Fiebre	100
Tos seca	75
Mialgia, malestar y anorexia	45
Disnea	40
Náusea y vómito	35
Dolor torácico y diarrea	30
Cefalea	20
Escalofríos y rinorrea	15

Según la Organización Mundial de la Salud, en el caso sospechoso de síndrome respiratorio grave agudo se definen fiebre mayor que 38 °C, síntomas del tracto respiratorio inferior y contacto o viaje a zona de transmisión, así como caso probable cuando en los rayos X de tórax es compatible con neumonía y aparece síndrome de distrés respiratorio agudo sin otra causa, o muerte por enfermedad respiratoria aguda, sin otra causa en la autopsia.

Datos de laboratorio. Los más frecuentes son:

- Leucopenia con linfopenia.
- Trombocitopenia.
- Hiponatremia e hipopotasemia leves.
- Aumento LDH y CPK.
- Aumento de la transaminasa hepática.

Diagnóstico

Diagnóstico por aislamiento viral y serología específica

En todas partes no existen laboratorios de virología con suficiente categoría, que permitan confirmar los diagnósticos sospechosos de infecciones por Coronavirus, sobre todo aquellos que provocan SARS y MERS-CoV, que son los más graves y han provocado mortalidades elevadas en los brotes producidos en una parte del mundo. Los métodos de laboratorio confirmatorios de estos diagnósticos son:

- Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa para determinar el tipo de virus infectante.
- Estudios de inmunofluorescencia para determinar anticuerpos IgG contra el SARS-CoV y el MERS-CoV.

Al examen de rayos X de tórax se observan infiltrados intersticial lobar inferior derecho, seguido del lóbulo superior y en menor medida bibasal. Progresa a un cuadro radiográfico compatible con el síndrome de distrés respiratorio agudo. Una característica peculiar, en los casos de SARS que se vieron en Cuba a principios de siglo, se observó que las manifestaciones radiológicas demoraban mucho más de lo habitual para recuperarse, con evidente disociación clínico-radiológica en pacientes casi recuperados clínicamente, pero aún con severas manifestaciones radiográficas.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con la influenza A y B, influenza aviar, enfermedad de los legionarios, la turalemia, infecciones virales respiratorias (varicella-zóster, herpes simple, sincitial respiratorio, citomegalovirus), *Pneumocisti jiroveci* y psitacosis.

Tratamiento

- Tratamiento sintomático con especial énfasis en la protección del personal sanitario, con los medios de protección, mediante:
 - Lavado de las manos regularmente con desinfectante y alcohol, preferentemente con agua tibia o caliente.
 - El personal asistencial debe usar guantes desechables para todos los contactos con el paciente y sus fomites.
 - Máscaras especiales, (N95) para cubrir boca y nariz, mientras el personal se encuentre en un cubículo con paciente con SARS o MERS-CoV grave.
 - Usar espejuelos especiales de protección mientras se trabaja cerca del paciente o en su manipulación.
- Lavar utensilios de uso personal y toda la lencería con jabón y agua caliente:
 - Desinfección de exteriores contaminados por gotas respiratorias o secreciones de un paciente infectado.
 - Se recomienda que estas medidas de prevención sean aplicadas al menos durante 10 días, después que el paciente se ha recuperado de la infección.
 - Aislar los pacientes infectados con los virus del SARS o MERS-CoV en locales con presión negativa.
 - El tratamiento de las complicaciones se realiza en función de los protocolos establecidos en las terapias intensivas, para cada una de ellas.
- Correcta manipulación de las secreciones.

No existe tratamiento específico antiviral, ni una vacuna eficiente, la cual se sigue buscando mediante investigaciones; si progresa a la insuficiencia respiratoria aguda, se impone la intubación con ventilación artificial mecánica. Como anécdota se usó combinación de ribavirin (sin beneficio) con tratamiento ventilatorio habitual del síndrome de distrés respiratorio agudo y pulsos de metilprednisolona de 500 mg i.v. durante 3 días seguidos de prednisona oral, hasta completar 20 días, se le añadió interferón alfa de 1 a 9 µg cada 24 h durante 2 días y aumentar la dosis si no existe respuesta a 15 µg durante 8 a 13 días.

La gama de medicamentos que se han usado para evitar la réplica del virus y su desarrollo ha sido muy amplia (lopinavir/ritonavir, IFN β , cyclohemida, mycofenolato, omecetacina, mepe 4 succinato, anysonicina, etc.), pero ninguno ha mostrado efectividad para controlar con certeza estos virus en el humano. Recientemente se ha dado a conocer un nuevo y prometedor antiviral, nombrado todavía como GS-5734, cuyas pruebas in vitro demostraron efectividad contra la replicación del Coronavirus SARS y MERS-CoV, pero aún se necesitan nuevas investigaciones para afirmar su posible solución antiviral para estas afecciones.

Ante infección sobreañadida se debe aplicar la antibioticoterapia, según protocolo del servicio y realizar cultivos microbiológicos con antibiograma, para mejor elección; también se adjuntó tratamiento antilegionela durante cuatro semanas y antclamidia por dos semanas.

Bibliografía

- Aleanizy, F.S., Mohmed, N., Alqahtani, F.Y., El Hadi Mohamed, R.A. (2017). Outbreak of Middle East respiratory syndrome Corona virus in Saudi Arabia: a retrospective study. *BMC Infect Dis*, 17(1):23. doi: 10.1186/s12879-016-2137-3.
- Arabi, Y.M., Balkhy, H.H., Hayden, F.G., Bouchama, A., Luke, T., Baillie, J.K., et al. (2017). Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 376(6):584-94. doi:10.1056/NEJMSr1408795.
- Burke, A.C. (2013). Antibiotic Essentials. Chapter 2. Empiric therapy based on clinical syndrome. 12th ed. Jones & Bartlett Learning, 17-184.
- Center for Disease Control and Prevention. (2003). Outbreak of severe acute respiratory syndrome-worldwide. *Morb Mortal Wkly Rep*, 52: 226-8.
- de Souza Luna, L.K., Heiser, V., Regamey, N., Panning, M., Drexler, J.F., Mulangu S, et al. (2007). Generic detection of Corona viruses and differentiation at the prototype strain level by reverse transcription-PCR and nonfluorescent low-density microarray. *J Clin Microbiol*, 45:1049-52. doi: 10.1128/JCM.02426-06.
- Elmoubasher, F., Mohamed, N., Islam, M., Aya, M., Minahil, K., Sikkema Reina, S., Forhud, A., Bu-Sayaa, A., Haroun, M., Van Kerkhov, M., Elkholy Amgad, D.E., Malik, S.K., Mamunur, R., Reusken Chanta, I., Koopmans, M., AlHajri Mohd, M. (2019). Qatar experience on One Health approach for middle-east respiratory syndrome coronavirus, 2012-2017: A viewpoint. *One Health*, 7: 100090. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100090
- Gay, N., Ma, S. (2003). Presentation on modelling of data from Singapore, Global Meeting on de epidemiology of SARS. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Goligher, E.C., Tomlinson, G., Hajage, D., Wijesundera, D.N., Fan, E., Juni, P., et al. (2018). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*, 320(21):2251-9. doi: 10.1001/jama.2018.14276.
- Guerrant, R.L., Walker, D.H., Weller, P.F. (2011). Tropical infectious disease: Principles, Pathogens & Practice, 3rd ed., Elsevier, Philadelphia,
- Hermann, A., Riss, K., Schellongowski, P., Bojic, A., Wohlfarth, P., Robak, O., et al. (2015). A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO₂-removal. *Intensive Care Med*, 41(10):1773-80. doi: 10.1007/s00134-015-3957-0.
- Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G.M. (2003). A Major outbreak of severe acute respiratory síndrome in Hong Kong. *N Eng J Med*, (4).
- Lim, W. Ma, S. (2014). Government Virus Unit, Departament of Health Hong Kong SARS. Presentation at the epidemiology breakout session, WHO Global Conference on Severe.
- Mailles, A., Blanckaert, K., Chaud, P., Van der Werf, S., Lina, B., Caro, V., et al. (2013). First cases of Middle East respiratory syndrome Corona virus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission. *Euro Surveill*, 18:20502.
- Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L., Chiche, J.D., Combes A., Dreyfuss D., Forel, J.M., Guérin, C., Jaber, S., Mekontso-Dessap, A., Mercat, A., Richard, J.Ch., Roux, D., Vieillard-Baron, A., Faure, H. (2019). Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 9: 69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9

- Peiris, J.S., Lai, S.T., Poon, L.L., Guan, Y., Yam, L.Y., Lim, W., et al. (2003). Corona virus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 361:1319-25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2
- Poutanem, S.M., Low, D.E., Henry, B., Finkelstein, S., Rose, D., Green, K. (2003). Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*, (4).
- Regional office of the Eastern Mediterranean. World Health Organization. (2019). MERS Situation Update, February. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
- Schmidt, M., Jaber, S., Zogheib, E., Godet, T., Capellier, G., Combes, A. (2018). Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO₂ removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care*, 22(1):122. doi: 10.1186/s13054-018-2038-5.
- Sikkema, R., Farag, E., Islam, M., Atta, M., Reusken, C., Al-Hajri, M. (2019). Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review. *Epidemiol Infect*, 147:E84.
- Sung, J. (2003). Atypical presentations and extra-pulmonary manifestations of SARS. Presented at the Sars Clinical Management Workshop, 13-14 June, China, Hong Kong SARS.
- Taccone, F.S., Malfertheiner, M.V., Ferrari, F., Di Nardo, M., Swol, J., Broman, L.M., et al. (2017). Extracorporeal CO₂ removal in critically ill patients: a systematic review. *Minerva Anestesiol*, 83(7):762-72.
- Tsang, K.W., Ho, P.L., Ooi, G.C., Yee, W.K., Wang, T., Chan-Yeun, M. (2003). A cluster of case of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Eng J Med*, (4).
- Wenzel, R.P., Hendley, J.O., Davies, J.A., Gwaltney, J.M. (1974). Coronavirus infections in military recruits: three-years study with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Resp Dis*; 109: 621-4.
- Winiszewski, H., Aptel, F., Belon, F., Belin, N., Chagnat, C., Patry, C., et al. (2018). Daily use of extracorporeal CO₂ removal in a critical care unit: indications and results. *J Intensive Care*, 6:36. doi: 10.1186/s40560-018-0304-x.
- World Health Organization. (2003). Who issue emergency travel advisory: severe acute respiratory syndrome (SARS) spreads worldwide. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/release/2003/pr23/en>
- World Health Organization. (2003). Corona virus never before seen in humans is the cause of SARS-update 31. Geneva: The Organization.
- Zaki, A. (2012). Novel Corona virus. Saudi Arabia: human isolate. *Int Soc Infect Dis*, Pro MED mail. Recuperado de: <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733>.
- Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D., Fouchier, R.A. (2012). Isolation of a novel Corona virus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367:1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

GRYPE AVIAR Y NUEVOS SUBTIPOS DE VIRUS RESPIRATORIOS

Dra. Milena Duque Vizcaíno

La influenza o gripe aviar es una enfermedad infecciosa de las aves, causada por las cepas A del virus de la gripe. Se considera que todas las aves son vulnerables, aunque algunas especies son más resistentes que las demás. En 1878 se identificó por primera vez en Italia como una enfermedad grave de los pollos; desde 1997 se ha detectado que los subtipos virales de las aves han traspasado la barrera de especie, provocando infecciones de forma directa en el humano.

Gripe o influenza aviar

El virus de la influenza aviar tipo A es el agente causal de la gripe o influenza aviar, es un virus ARN que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, la cual posee 7 géneros: *Influenza virus A*, *Influenza virus B*, *Influenza virus C*, *Influenza virus D*, *Hogoto virus*, *Isavirus*, y *Quaraja virus*. Estos virus se clasifican según dos proteínas que presentan en la superficie la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA). Se conocen 18 tipos de hemaglutinina (H1-H18) y 11 tipos de neuroaminidasa (N1-N11).

A partir de esta clasificación pueden encontrarse más de 144 virus diferentes, estos virus y sus variantes penetran a la célula del huésped porque preferentemente se unen al ácido N-acetilneuramínico con el alfa 2-3 ácido siálico. Este ácido siálico se localiza en el intestino de las especies aviarias y en el tracto respiratorio inferior de los humanos.

En 1997, el subtipo H5N1 aparece en Hong Kong con elevado índice de letalidad y predominio de la mortalidad en niños y mujeres embarazadas.

Estudios moleculares de virus aislados en humanos han demostrado una mutación en sus proteínas, que le permiten unirse a receptores humanos. Las mutaciones virales propician además formación de nuevos subtipos virales, lo que condujo al surgimiento de nuevos virus de la influenza aviar, los cuales se han reportado como patógenos humanos desde 2013 para A (H7N9); en el 2014, A (H5N6) y desde 2018 para A (H7N4).

Se han diagnosticado algunas enfermedades leves en humanos provocadas por el virus H7N9, pero la mayoría de los pacientes presentaron enfermedad respiratoria grave, de los que casi un tercio falleció, fundamentalmente aquellos con comorbilidades asociadas.

En general, la infección por influenza aviar (A H5N1, A H5N6 y A [H7N9]) provoca mayor mortalidad que la influenza *per se*. Las muertes han ocurrido en un promedio entre 9 y 10 días después del inicio de la enfermedad (rango de 6 a 30 días) y la mayoría de los pacientes fallecen por fallo respiratorio.

Los pacientes infectados por influenza aviar tienen antecedentes de contacto directo con aves de corral enfermas o sus excretas o ambas. Se han descrito casos sin evidencia demostrada, de transmisión persona-persona durante contacto estrecho y desprotegido, con un paciente gravemente enfermo.

El virus llega al organismo a través de la mucosa nasal, oral y conjuntival y se adhiere a las células del tracto respiratorio superior. El mayor contagio ocurre durante el primer o segundo día antes de comenzar los síntomas y puede durar hasta el cuarto o quinto día después de comenzados estos.

Definición de casos

Caso sospechoso. Paciente con enfermedad respiratoria aguda baja, inexplicable, fiebre por encima de los 38 °C, tos y disnea, con más de una de las condiciones siguientes durante los 7 días previos a la aparición de los síntomas:

- Contacto a menos de un metro con persona sospechosa, probable o confirmada de infección por H5N1.
- Manipulación, matanza o preparación para el consumo de aves o sus productos, en un área donde la infección por H5N1 en animales o humanos se ha sospechado o confirmado en el último mes.
- Consumo de aves o sus productos en un área donde se ha confirmado o sospechado la infección por H5N1 en el último mes.
- Manipulación de muestras de animales o humanos en el laboratorio, sospechosas o confirmadas de infección por H5N1.

Caso probable:

- Caso sospechoso más uno de los criterios siguientes:
 - Infiltrados o neumonía en la radiografía, más evidencia de fallo respiratorio.
 - Confirmación de laboratorio de una infección por virus de la influenza A, pero insuficiente evidencia de infección por H5N1.
- Una persona con enfermedad aguda respiratoria, inexplicable y considerada epidemiológicamente ligada en tiempo, lugar y exposición a un caso probable o confirmado de infección por H5N1.

Caso confirmado. Caso probable o sospechoso con resultados positivos de los tests de diagnóstico de H5N1 aceptados por la OMS como confirmatorios.

Patogenia

La patogenia es desconocida. Existen evidencias de asociación entre la infección por H5N1, con elevados niveles de macrófagos, quimoquinas de neutrófilos y citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias (IL-6, IL-10, interferón gamma). Estudios recientes han demostrado que H5N1 provoca daño importante en la síntesis de proteína del huésped una hora después de su infección, lo que sugiere que el virus adquiere una ventaja temprana en su replicación, mediante el proteoma del huésped.

Los efectos de la replicación viral y la respuesta inflamatoria inducida por H5N1 contribuyen a la patogenia de la enfermedad y a la muerte del paciente, debido a una neumonía viral fulminante que evoluciona a sepsis grave y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad causada por el virus de influenza aviar se presenta con evolución agresiva, de rápido deterioro clínico y elevada mortalidad.

El periodo de incubación de A (H5N1) y A (H7N9) es de 2 a 8 días y puede llegar hasta los 17 días. Se aconseja tomar un periodo de incubación de 7 días para monitoreo de contacto de los pacientes.

La clínica está dada por las manifestaciones siguientes:

- Las manifestaciones clínicas iniciales son fiebre alta con afección temprana del tracto respiratorio superior, la cual eventualmente progresa hacia el tracto respiratorio inferior, como elemento distintivo, además se pueden acompañar con manifestaciones extrapulmonares (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, encefalitis, insuficiencia múltiple de órganos y coagulación intravascular diseminada), acompañadas con dolores corporales y en caso de presentaciones típicas o atípicas de influenza aviar en humanos, pueden evolucionar hacia las formas más graves y peligro vital con neumonía grave, insuficiencia múltiple de órganos, encefalitis y *shock séptico*.
- Diarrea, vómito y dolor abdominal.
- Dolor precordial.
- Sangrado por la nariz y las encías.

Teniendo en cuenta la forma de presentación clínica y la epidemiología, la influenza aviar en humanos se ha clasificado en:

- Influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP): se ha observado en casos de infección por A (H5N6), la cual tiene una forma de presentación variable, pero habitualmente es más grave que la influenza humana típica, con escasos reportes de transmisión de persona a persona.
- Influenza aviar de baja patogenicidad (IABP): se acompaña por síntomas respiratorios altos y conjuntivitis, con transmisión de persona a persona, aparece con más frecuencia que las IAAP.

Complicaciones

Los datos microbiológicos, aún limitados, indican que este proceso es una neumonía viral primaria, con frecuencia sin sobreinfección bacteriana al momento de la hospitalización, donde se han descrito pacientes con *shock séptico* sin bacteriemia documentada.

Las complicaciones de la infección por A (H5N1) y A (H7N9) son similares a las de la influenza (ver acápite correspondiente).

Durante la infección por influenza, gran infiltración de citoquinas, células inflamatorias y daño tisular en los pacientes infectados aumentan la morbilidad y mortalidad, de igual forma, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias conocida como “tormenta de citoquinas” repercuten de manera significativa y negativa en la recuperación de los pacientes. Los estudios de necropsia revelan daño alveolar y altos niveles de quimoquinas y citoquinas circulantes en el torrente sanguíneo.

Las infecciones virales por influenza AH5N1 inducen una transcripción más alta de citoquinas proinflamatorias que las producidas por las influencias estacionales AH3N2 y AH1N1. También tendrán más altos niveles de citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa y IL β , que pueden contribuir a que la influenza AH5N1 sea más grave.

Hallazgos de laboratorio

Los más comunes son leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y elevados niveles de transaminasa. También ocurre hiperglucemia, así como niveles elevados de creatinina.

Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la muestra óptima para la detección del virus de la gripe es un aspirado nasofaríngeo obtenido en el plazo de tres días, desde el inicio de los síntomas. Los tres métodos principales para detectar partículas o la infección viral en un individuo son:

- La detección del antígeno.
- El cultivo del virus.
- El análisis de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT).

Radiología

En los pacientes descritos en la literatura médica, se han reportado cambios radiográficos que incluían infiltrados difusos, multifocales o en parches, infiltrados intersticiales y consolidación segmental o lobular con broncogramas aéreos.

Conducta ante enfermedades respiratorias agudas tipo influenza con tendencia epidémica y pandémica

Prevención y control de infección en la atención de la salud

Muchos síntomas de las enfermedades respiratorias agudas son inespecíficos, y no siempre se dispone de exámenes diagnósticos rápidos; la causa a menudo no se conoce de manera inmediata, por consiguiente, los centros de salud afrontan el reto de brindar atención a los pacientes con enfermedades respiratorias agudas de causa y formas de transmisión conocidas y desconocidas.

Siempre que sea factible, los pacientes con sospecha y/o comprobación de infección por H5N1 deben ser hospitalizados y aislados para realizarles monitoreo clínico, pruebas diagnósticas y terapia antiviral en unidades donde estén disponibles los cuidados de soporte.

Es fundamental que los trabajadores de la salud cumplan las precauciones estándares para el control de infección cuando se brinda atención a estos pacientes, para minimizar la posibilidad de transmisión a sí mismos, otros trabajadores de salud, a los pacientes y las visitas.

Para los pacientes con sospecha de infección por insuficiencia respiratoria aguda que también pueden transmitirse vía contacto, se agrega:

- Uso de bata limpia, no estéril de manga larga.
- Guantes limpios que deben cubrir los puños de la bata.
- Para algunos procedimientos invasivos (broncoscopia, intubación, aspiración del tracto respiratorio) se puede requerir que los guantes sean estériles.

Se debe utilizar un respirador para partículas con el objetivo de:

- Procedimientos que generan aerosoles (aspiración del tracto respiratorio, intubación, reanimación, broncoscopia, autopsia).
- Todas las interacciones con pacientes que presenten sospecha de estar infectados con enfermedad respiratoria aguda nueva, que causa morbilidad y mortalidad elevadas.

Tratamiento

Tratamiento de sostén a pacientes con formas graves de insuficiencia respiratoria aguda tipo influenza (capítulo 177). En este aspecto se hace mención al protocolo de actuación médica en formas graves de la enfermedad tipo influenza, elaborado en el Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez de Matanzas, donde existe la particularidad de incluir a pacientes embarazadas afectadas con formas graves de esta infección viral.

Tratamiento antiviral específico de acuerdo con el tipo de virus respiratorio

Influenza. Se dispone de antivirales específicos contra la influenza e incluyen:

- Inhibidores de neuraminidasa contra los virus de gripe A y B: zanamivir, oseltamivir y peramivir (se ha administrado por vía i.v., en fase de investigación).
- Las drogas antivirales contra la influenza inhiben la actividad enzimática de la neuroamidasa viral (inhibidores de la neuroamidasa), inhiben los canales iónicos virales M2 o inhiben la transcripción del ARN viral, todo lo cual resulta en la inhibición de la replicación viral.
- Fármacos amantadínicos contra la gripe A: amantadina y rimantadina (2009-2010). No se recomendó su uso ante la resistencia intrínseca en los virus de gripe A; cabe reconsiderar su utilización si se restablece la susceptibilidad viral.

El uso de oseltamivir (Tamiflu®) se recomienda tanto para tratamiento como para la profilaxis de la influenza. Las dosis recomendadas actualmente son para el tratamiento de la influenza:

- Adultos: 75 mg dos veces al día durante cinco días.
- Niños de un año o más de edad: dosis ajustadas según el peso:
 - 30 mg dos veces al día con menos o igual que 15 kg.
 - 45 mg dos veces al día con más de 15 a 23 kg.
 - 60 mg dos veces al día con más de 23 a 40 kg.
 - 75 mg dos veces al día con más de 40 kg.
- Niños menores de un año de edad: no recomendado. En estos casos la alternativa terapéutica es zanamivir inhalado.

Gripe aviar. A (H5N1) y A (H7N9). En casos sospechosos se recomienda oseltamivir, debe utilizarse en las primeras 48 h de inicio de los síntomas, aunque debido a la elevada mortalidad causada por influenza aviar, y la evidencia de replicación viral prolongada, el medicamento debe ser considerado en pacientes con una enfermedad avanzada.

En los pacientes con infección grave se debe valorar el incremento de la dosis y/o el tiempo de duración del tratamiento con oseltamivir.

Los enfermos con infección severa o no tolerancia de la vía oral del medicamento, se debe conocer que A(H5N1) y A(H7N9) son resistentes a la amantadina, por lo que no es recomendable su uso en estos casos.

El uso de esteroides no está recomendado.

Gripe porcina. La vacuna para influenza estacional no protege contra H3N2v.

En relación con el tratamiento, los casos estudiados han sido susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), pero resistentes a la amantadina y rimantadina.

El tratamiento específico de complicaciones pulmonares y extrapulmonares en los casos con insuficiencia respiratoria aguda tipo influenza, también se puede ver en el capítulo 177 que trata la influenza grave.

Gripe porcina

Desde 1990 hasta 2010 la infección en humanos por influenza porcina fue considerada esporádica, sin embargo, la incidencia se ha incrementado desde 2011, debido a una variedad llamada H3N2v, híbrido que contiene material genético de influenza porcina H3N2 y el virus pandémico del 2009, H1N1 pdm09. Como resultado de esta recombinación, esta variedad de virus influenza es consecuencia genética y antigénica diferente de la gripe estacional H3N2.

Los niños menores de 10 años son los más afectados por su inmunidad deficiente, no así en adolescentes y adultos que pueden tener inmunidad mediada por anticuerpos, debido a reacción cruzada contra otros linajes de influenza.

Los pacientes afectados casi siempre han estado expuestos a cerdos enfermos. La evidencia solo sugiere limitada transmisión persona-persona.

El diagnóstico clínico de infección por H3N2v se basa en el antecedente epidemiológico de exposición a cerdos una semana antes del comienzo de los síntomas, el cuadro clínico es indistinguible de la infección por influenza estacional A o B.

En casos sospechosos se puede realizar en muestras respiratorias la PCR en tiempo real de reversotranscriptasa para H3N2v, pues un *test* rápido de diagnóstico de influenza que resulte negativo, no puede descartar la infección, además, la inmunofluorescencia (anticuerpos fluorescentes) no detecta el H3N2v.

Se considera diagnóstico positivo de influenza porcina en cualquiera de los métodos siguientes:

- Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT).
- Cultivo de virus.
- Aumento en cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes específicos frente al virus de la influenza porcina.

La conducta que se debe seguir y el tratamiento fueron descritos antes.

Bibliografía

- Bailey, E.S., Choi, J.Y., Fieldhouse, J.K., Borkenhagen, L.K., Zemke, J., Zhang, D., Gray, G.C. (2018). The continual threat of influenza virus infections at the human-animal interface. What is new from a one health perspective? *Evol Med Public Health*: 192-198. doi: 10.1093/emph/eoy013.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Avian influenza A virus infection in humans. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
- Chan Paul, K.S., Chan Martin, C.W., Cheung Jo, L.K, et al. (2013). Influenza B Lineage Circulation and Hospitalization Tares in A Subtropical City, Hong Kong, 2000-2010. *Clinical Infectious Diseases*, 56 (5): 677-84.
- Chen, E. (2018). An increasing trend of rural infections of human influenza A (H7N9) from 2013 to 2017: A retrospective analysis of patient exposure histories in Zhejiang province, China. *PLoS ONE*, 13(2).
- Chowell, G., et al. (2013). Transmission potential of influenza A/H7N9, February to May, China. *BMC Med*, 11: 214.
- Chothe, S.K., Bhushan, G., Nissly, R.H., Yeh, Y.T., Brown, J., Turner, G., Fisher J., Sewall, B.J., Reeder, D.M., Terrones, M., et al. (2017). Avian and human influenza virus compatible sialic acid receptors in little brown bats. *Sci Rep*, 7:660. doi: 10.1038/s41598-017-00793-6.
- Ferguson, L., Eckard, L., Epperson, W.B., Long, L.P., Smith, D., Huston, C., Genova, S., Webby, R., Wan, X.F. (2015). Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology*, 486:28-34. doi: 10.1016/j.virol.2015.08.030.
- Fraaj, P. (2016). Severe acute respiratory infection caused by swine influenza virus in a child necessitating extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the Netherlands, October 2016 en *Eurosurveillance*. 1, 21, 48, Diciembre, pp. 30416.
- Gao, H., et al. (2013). Clinical findings in 111 cases of influenza A(H7N9) virus infection. *New Eng J Med*, 368:2277-85.
- Jin, X.W., Mossad, S.H.B. (2012-2013). Influenza Update: Hitting A Rapidly Moving Target. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79,(11):777-84.
- Lindstrom, S., Garten, R., Balish, A., et al. (2012). Human Infections With Novel Reassortant Influenza A (H3n2)V Viruses, United States, 2011. *Emerg Infect Dis*, 18(5):834-7.
- Núñez, I.A. and Ross, T.M. (2019). A review of H5Nx avian influenza viruses. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 7: 2515135518821625. doi: 10.1177/2515135518821625
- Kirkpatrick, E., Qiu, X., Wilson, P.C., Bahl, J., Krammer, F. (2018). The influenza virus hemagglutinin head evolves faster than the stalk domain. *Sci Rep*, 8(1):104-32.

- Kumar, B., Asha, K., Khanna, M., Ronsard, L., Meseko, C.A., Sanicas, M. (2018). The emerging influenza virus threat: Status and new prospects for its therapy and control. *Arch Virol*, 163:831-44. doi: 10.1007/s00705-018-3708-y.
- Pan, M. (2016) Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings. *Journal of Infection*, 72(1):52-59.
- Pascual, I., (2018). Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 12, 56, Mayo, pp. 3291-7.
- Reggeti, M., Romero E. y Eblen-Zajjur, A. (2016). Evaluación in silico de una epidemia de influenza aviar AH5N1 con transmisión humano-humano: efecto de las medidas sanitarias en Valencia, Venezuela, 2012. *Rev Chil Infectol*, 33(3). doi.org/10.4067/S0716-10182016000300001
- Shao-Lun, Z., He, Z., Sheng-Nan, C., Xia, Z., Tao, L., Runxia, L., Dian-Hong L., Xiao-Hui, W., Wen-Kang, W., Dan, W., et al. (2017). Influenza D Virus in Animal Species in Guangdong Province, Southern China. *Emerg Infect Dis J*, 23:1392. doi: 10.3201/eid2308.170059.
- (2005). Tamiflu® FDA approved label, at: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021246s017_021087s030l-bl.pdf
- Tanner, W.D., Toth, D.J.A. and Gundlapalli, A.V. (2019). The pandemic potential of avian influenza A(H7N9) virus: a review. *Epidemiology & Infection*, 143(16): 3359-74. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268815001570>
- Tong, X., (2018) First human infection by a novel avian influenza A(H7N4) virus. *Journal of Infection*, 77(3):249-57.
- Wang, D., Yang, L., Zhu, W., Zhang, Y., Zou, S., Bo, H., et al. (2016). Two outbreak sources of influenza A (H7N9) viruses have been established in China. *J Virol*, 90:5561-73. 10.1128/JVI.03173-15
- World Health Organization. (2017). Update on analysis of recent scientific information on avian influenza A (H7N9) virus. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH7N9_201702/en/
- The Writing Committee of the WHO Consultation on Human Influenza A/H5 (2005). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *The New Engl J Med*, 353:1374-85.
- Xiang, D. (2018). Convergent Evolution of Human-Isolated H7N9 Avian Influenza A Viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(11): 1699-1707.
- Yadav, V., Panganiban, A.T., Honer, Z., Bentrup, K., et al. (2016). Influenza infection modulates vesicular trafficking and induces Golgi complex disruption. *Virus disease*, 27: 357-68.
- Zhou, L., (2018). Clusters of Human Infection and Human-to-Human Transmission of Avian Influenza A(H7N9) Virus, 2013-2017. *Emerging Infectious Diseases*, 24(2):397-400.

INFLUENZA A (H1N1)

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

El término influenza fue introducido en Italia al inicio del siglo xv para describir una infección viral aguda de las vías respiratorias, producidas por Ortomixovirus RNA segmentados, que aparece en epidemias casi todos los años con una duración de tres a seis semanas, aunque el virus está presente semanas antes y después. Además, puede ocasionar pandemias que devienen emergencias sanitarias, con millones de fallecidos, por lo que genera en todo el mundo un gasto de cientos de millones de dólares y euros en fármacos, vacunas, campañas publicitarias, atención médica, cese de actividades escolares, laborales, turísticas y comerciales. El término fue adoptado por los ingleses en el siglo xviii, durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como la *grippe*.

Durante las epidemias las tasas de ataques, que son mayores con el virus A, pueden afectar hasta el 20 % en la comunidad y llegar al 50 % en poblaciones cerradas. Se reconocen brotes locales y casos aislados con predominio en la fase inicial de la población infantil, escolar y en fase ulterior, entre los adultos. En la mayoría de los países aparece entre las 10 primeras causas de muerte, con un estimado de 3 a 5 millones de casos con las formas graves de la enfermedad, y alrededor de 250 000 a 500 000 muertes en todo el mundo. En EE. UU. ocurren del 5 al 10 % de las neumonías adquiridas en la comunidad, lo que provoca 200 000 ingresos al año y 41 000 muertes. Ingresan en las UCI entre el 11 y el 19 % de los hospitalizados por las epidemias de influenza estacional, el 50 % son ventilados y entre el 14,6 y el 50 % fallecen.

En Cuba, durante la última pandemia de influenza AH1N1, se confirmaron 1727 casos con 83 fallecidos, para una letalidad del 4,80 %. En las unidades de cuidados intensivos ingresaron 1754 sospechosos, y se verificó el 12,6 %. El 21,4 % padeció síndrome de distrés respiratorio agudo, *shock* séptico (17,8 %) y fallo múltiple de órganos el 10,7 %. El 12 % de los fallecidos no tenían antecedentes patológicos personales, el grupo de edad más afectado fue de 16 a 29 años, y el 13,3 % eran gestantes y puérperas.

Etiología

Agente infeccioso

Los virus de la influenza son A, B y C. El virus A comprende 18 subtipos, de ellos el H1 y H3 han producido epidemias extensas en humanos, cerdos, caballos, focas, visones y aves acuáticas que constituyen reservorio natural y portadores de todos los subtipos del virus influenza. El virus B se relaciona con epidemias regionales o diseminadas en pocas ocasiones, y el C produce casos aislados y pequeños brotes localizados, sin importancia clínica.

Los tipos de virus dependen de las propiedades antigénicas de la nucleoproteína y la proteína de la matriz, y los subtipos son clasificados según las propiedades antigénicas de las proteínas de superficie hemaglutinina (H), con 18 subtipos denominados H1 al H18, y neuraminidasa (N) con 11 subtipos del N1 al N11, por tanto, se constituyen 198 combinaciones posibles, las que permiten al virus adherirse a las células del huésped e infestarlas y favorecer la dispersión de nuevos viriones.

Estas proteínas sufren mutaciones frecuentes que reciben el nombre del lugar geográfico de aislamiento, el número de cultivo y el año del descubrimiento, que son conocidas como derivas antigénicas. Cuando se aíslan subtipos nuevos del virus A, debido a cambios antigénicos mayores en el antígeno HA, o por recombinación impredecible de antígenos humanos y animales (porcinos o aviarios) se producen las pandemias con intervalos irregulares. Las variaciones o desviaciones antigénicas menores que afectan los virus A y B son responsables de epidemias y brotes regionales frecuentes.

Epidemiología

El periodo de incubación es muy breve, entre uno a tres días, también con casos reportados hasta de 7 días. La transmisibilidad entre tres a cinco días en los adultos, que puede llegar a 7 días en los niños más pequeños y más de 10 días y hasta meses en inmunodeprimidos. La transmisión transplacentaria se ha reportado, aunque es rara.

La susceptibilidad se relaciona con el grado de inmunidad protectora en la población, la virulencia de la cepa, el número de infecciones previas y en caso de nuevos virus de la variación antigénica, se adquiere inmunidad contra la variante antigénica específica del virus infectante, con una duración y alcance según el grado de semejanza antigénica entre los virus. En los casos de pandemias toda la población es susceptible excepto los casos afectados por pandemias previas por el mismo subtipo o virus antigénicamente similar.

El virus comienza a ser eliminado un día antes de iniciar las manifestaciones clínicas. En los pacientes inmunocompetentes, de 5 a 7 días se completa la eliminación, pero en ancianos inmunosuprimidos, niños pequeños y en los que desarrollan formas graves puede persistir durante más de 10 días. Se presentan en cualquier época del año, aunque predominan en épocas de lluvia y en invierno. Las edades más afectadas en la última pandemia AH1N1 fue entre los 20 y 50 años, por alguna protección debido a la presencia de anticuerpos neutralizantes en la población más adulta, por exposición anterior y en ancianos y niños en la influenza estacional.

Su rápida diseminación sucede mediante gotas transportadas por el aire y la transmisión por contacto directo entre personas, por objetos contaminados y las manos con secreciones en el ámbito hospitalario (del 2 al 6 % de adquisición nosocomial).

En los últimos 100 años han ocurrido 4 pandemias: en 1918 (H1N1), llamada gripe española que causó, según un estimado conservador, entre 40 y 50 millones de fallecidos, en todo el mundo entre 500 millones de afectados, un tercio de la población mundial en esos momentos, con una letalidad del 2,5 %, mayor que en otras pandemias. Antes, en 1892 se había reportado una pandemia por un probable virus de influenza H2N2.

Entre 1957 y 1958 la denominada gripe asiática por un virus de influenza A subtipo H2N2 produjo 2 millones de muertes y entre 1968 y 1969 la gripe de Hong Kong por un virus de influenza A subtipo H3N2 ocasionó la muerte en aproximadamente 34 000 personas de 50 millones de infectados (mortalidad menor que el 0,1 %).

La última pandemia ocurrió en 2009 por el virus H1N1, transmitida de cerdos a humanos con características moleculares de virus humano de ciudadanos norteamericanos y euroasiáticos, de las aves y el cerdo, que se diseminó rápidamente por 214 países y produjo en corto periodo gran

cantidad de casos críticos. Estos desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda y requirieron ventilación mecánica; como consecuencia, colapsaron los sistemas de salud de varios países desarrollados, con más de 180 000 fallecidos, letalidad menor que el 0,5 % aunque en algunos países fue mucho mayor, 114 000 hospitalizados y gastos entre 1 y 3 billones de dólares. En Australia de 37 149 casos confirmados, fueron hospitalizados el 13 %, de ellos también el 13 % requirió de los cuidados intensivos, con 189 fallecidos (0,8 por 100 000 habitantes).

Brotos de gripe aviar se suceden en Asia a partir de 1997, los que han provocado alarma internacional por su elevada letalidad. En el Suroeste de Asia ocurrió por H5N1, el SARS, en 2002 y recientemente en China por H7N9, que entre el 26 de diciembre de 2013 y el 24 de marzo de 2014 afectó a 664 personas, con 391 fallecidos y el 59 % de letalidad. También en China se han reportado coinfecciones de H5N9 con H3N2.

Durante el desarrollo de las grandes epidemias y pandemias es necesario establecer los criterios de caso sospechoso, probable o confirmado. En la última pandemia fueron definidos de la forma siguiente:

- Caso confirmado de influenza A (H1N1): individuo con cuadro clínico sugestivo o no, con detección de influenza A (H1N1) mediante laboratorio por uno o más de los exámenes siguientes: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR), cultivo viral o elevación mayor a cuatro veces los anticuerpos neutralizantes.
- Caso probable de influenza A (H1N1): se define como aquel individuo con prueba de influenza A positivo sin tipificación, aquel individuo con la enfermedad clínicamente compatible o quien fallece de una enfermedad respiratoria aguda no explicada que se considera de forma epidemiológica relacionado con un caso probable o confirmado.
- Caso sospechoso de influenza A (H1N1): persona de cualquier edad que presente fiebre mayor que 38 °C y se acompaña de uno o más de síntomas como tos, dolor de garganta, rinorrea, letargo en niños menores de un año y dificultad respiratoria.
- Caso clínico: persona con enfermedad febril respiratoria aguda (fiebre con más de 38 °C) con inicio de síntomas respiratorios dentro de los 7 días siguientes a un contacto cercano (6 pies o menos), con un caso confirmado de infección por virus de la influenza A (H1N1) de origen porcino, o dentro de los 7 días siguientes a una visita a una comunidad con uno o más de un caso confirmado de infección por el virus de la influenza A (H1N1), de origen porcino o que vive en una comunidad con uno o más casos confirmados de infección por el virus de la influenza porcina A (H1N1).

Patogenia

El proceso se inicia con la interacción de la glucoproteína viral hemaglutinina y el receptor de ácido siálico que se encuentra en su centro, cuya especificidad depende del sialiloligosacárido presente (ácido N-acetilneuramínico o N-glucolilneuramínico), con las glucoproteínas y glucolípidos de la superficie celular que contienen residuos terminales de ácido siálico, que varía la afinidad por el receptor en las distintas especies.

La respuesta del huésped para contrarrestar la infección viral incluye compleja interacción entre los mecanismos inmunes específicos o adaptativos y no específicos o innatos. Estos últimos son fundamentales en los estadios iniciales, para limitar la extensión y replicación viral en la vía aérea. Los macrófagos alveolares constituyen la primera respuesta fagocítica ante los microbios inhalados en el sistema broncoalveolar, y los neutrófilos juegan un papel principal en el control de la infección en la luz bronquial en enfermos con daño de la vía aérea o con colonizaciones de forma crónica por bacterias. Su reclutamiento, activación y retención son controlados por info-

citos T y mecanismos autocrinos, que involucran la liberación de citocinas como IL-8, FNT-alfa, IL-1B por células activadas.

Como ha sido comentada la función de los polimorfonucleares (PMN), se afecta en las infecciones por el virus influenza A sobre todo su capacidad para la producción de lisozima, que actúa agregando a la población bacteriana y reduciendo la colonización de las mucosas, mediante la exocitosis de los gránulos secundarios y ejerciendo un papel especial en la destrucción de bacterias ingeridas, a través del desarrollo de fagolisosomas, con los gránulos primarios. Tanto la formación de fagolisosomas como el proceso de exocitosis se afectan en las células infestadas por el virus influenza A. La lisozima también se deriva de las glándulas submucosas, células epiteliales superficiales y de los macrófagos alveolares.

Otra interacción fundamental en la movilización de la respuesta inmune respiratoria se establece entre las células epiteliales y las células dendríticas que al activarse liberan quimiocinas que atraen neutrófilos, linfocitos citotóxicos, células *natural killer* (NK) y citocinas de linfocitos, dando lugar a una respuesta Th1.

Otro de sus componentes más importantes son las proteínas del surfactante A y D presentes en los fluidos de revestimiento alveolar y en el suero, que actúan por diferentes vías y mecanismos, incluso, varían entre las distintas especies relacionadas con la afinidad y los residuos del ácido siálico, los receptores de superficie de sialiglucoconjugación que neutralizan el virus, formando agregados que mejoran la eliminación por las células fagocíticas.

Los receptores de reconocimiento de patógenos RLT 3 y la proteína 1 del gen, que induce el ácido retinoico en las células epiteliales bronquial, alveolar, endoteliales y macrófagos, reconocen el ARN viral con la generación en cadena de reacciones de tirosinocinasas. Estas activan el factor de transcripción FT-KB y los factores de regulación 3 y 7 del interferón en células epiteliales, con la producción y liberación de los interferones alfa y beta, por lo que se inicia la respuesta inflamatoria ante la infección viral con participación además de linfocitos CD8 que lisan directamente al virus o liberan IF-gamma y FNT-alfa, formando parte del sistema inmune específico innato. Más tarde, la inmunidad específica adquirida con la producción de anticuerpos participa de manera activa en las defensas contra el inóculo viral.

Otros mecanismos defensivos innatos del huésped a nivel pulmonar se enfrentan al virus de la influenza. La mucina es una glucoproteína que segregan las células epiteliales (fundamentalmente las globosas [MUC5AC]) y las glándulas submucosas (MUC5B) presentes en el *mucus*, que modula las propiedades reológicas de la vía aérea y contribuye a atrapar y eliminar los microorganismos, para formar un gel en la superficie traqueobronquial. Su producción se regula mediante mecanismos bien esclarecidos, factores del huésped como las citocinas o proteasas y por el virus de la influenza a través de mecanismos que recién han empezado a conocerse. Estudios en ratones infestados con el virus muestran a nivel transcripcional y traslacional una sobreexpresión en la expresión de la proteína de la mucina SP1, vía proteolítica que conduce a la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, seguido de la activación de la quinasa regulada de forma extracelular y la SP1, con potencial efecto fisiopatológico sobre la homeostasis pulmonar.

Jong y colaboradores demostraron alteraciones de la respuesta inmune innata con exceso de actividad citotóxica de CD8, granzima B+ y una hipercitocinemia, catalogada por otros como "tormenta de citoquinas" que provoca gran respuesta inflamatoria y está asociada con casos severos de afección multiorgánica, con frecuencia mortal en enfermos con neumonía grave por influenza.

En un estudio realizado por diferentes centros hospitalarios en España durante la pandemia por el virus de la influenza A H1N1, en 2009, se observó aumento impresionante de mediadores que estimulan las respuestas Th-1 inmunidad adaptativa contra virus (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-15, IL-12) y linfocitos Th-17, que participan en el aclaramiento de patógenos (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6)

en los pacientes graves. Se reportó además que la presencia de IL-15, IL-12p70 e IL-6 constituye un sello distintivo de la enfermedad crítica, con incrementos de los mediadores de la respuesta inmune innata (IP-10, MCP-1, MIP-1beta) y ausencia de anticuerpos antiviral H1N1.

En el lavado broncoalveolar de pacientes con influenza se ha demostrado aumento de macrófagos, neutrófilos, enzimas proteolíticas y la expresión de genes de los factores quimio-tácticos de polimorfonucleares (MIP-1A, KC). Estas células producen especies reactivas de oxígeno (siglas en inglés, ROS) (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno singlet) que provocan estrés oxidativo y nitrosativo, causan inflamación peribronquial y edema alveolar, activación celular del FTKB y de genes que inducen la producción de FNT-alfa, IL-1, IL-6, FCC-GM. Además, estimulan la liberación de metameloproteinasa-9 (MMP-9), elastasas y proteinasa 3 que digieren la matrix y las membranas basales cuando son liberadas en exceso por polimorfonucleares e inactivan el inhibidor de MMP-9 y 12.

La activación de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis, con formación de trombos en la microcirculación y macrocirculación, documentado por el aumento de los complejos trombina antitrombina y productos de degradación de la fibrina (PDF), así como el depósito de fibrina intraalveolar que inactiva al surfactante, contribuyen a comprometer la relación ventilación-perfusión. El papel de la proteína C endógena es controversial porque exhibe su efecto de inhibidor de la coagulación y es activador de la fibrinólisis, aunque aumenta el flujo de neutrófilos y el paso de proteínas al espacio alveolar.

La activación del complemento también se menciona como mecanismo fisiopatológico que potencia el aumento de la permeabilidad a nivel del endotelio. Recientemente se ha señalado la sobreexpresión de la IL-33, citocina de la familia de la IL-1(IL-1 alfa, IL-1beta, IL-18 y IL-33) en lavado broncoalveolar pulmonar, células epiteliales y endoteliales de animales infestados con virus de influenza AH1N1, con significativa correlación con el aumento de otras citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1 beta, y IL-6, IFN-beta) y con el severo daño pulmonar. También se le señala un rol quimiotáctico sobre linfocitos Th2, eosinófilos, células dendríticas y como alarmina y necrocrina liberada del núcleo o el citosol cuando la célula infestada sufre lisis. De manera fisiológica tiene un papel defensivo al estimular la producción de inmunoglobulinas de superficie a nivel traqueobronquial.

Fisiopatología

En adultos jóvenes, sin otras comorbilidades, afectados por influenza AH1N1 no complicada (sin neumonía) pueden aparecer con frecuencia alteraciones funcionales respiratorias, como disminución del volumen espiratorio forzado, incremento de las resistencias en las vías aéreas menores de 2 mm de diámetro e hiperreactividad bronquial; también pueden existir alteraciones de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y un aumento en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. Estas alteraciones funcionales respiratorias suelen persistir durante algunas semanas después de la recuperación clínica. En pacientes con enfermedades crónicas de la vía aérea que presentan patrón obstructivo, ya sea asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estas alteraciones son más significativas, por lo que ocurren descensos bruscos de la capacidad vital espiratoria forzada (CVEF) o del volumen espiratorio máximo en 1 s (VEMS o FEV1), lo cual indica mayor compromiso del intercambio gaseoso.

Cuando la infección alcanza el parénquima pulmonar, ya sea por contigüidad desde las vías respiratorias altas o por inhalación, puede aparecer neumonía viral primaria, complicación grave más frecuente en pacientes con riesgo (ancianos), pacientes con enfermedades crónicas respiratorias y condiciones que predisponen una alteración en la inmunidad. En esta situación (aparece líquido sanguinolento en el interior de la tráquea y los bronquios, con hiperemia en la mucosa)

puede observarse traqueítis, bronquitis y bronquiolitis, con pérdida de las células ciliadas del epitelio normal. También surgen focos hemorrágicos, hiperemia submucosa, edema e infiltrados celulares.

Los espacios alveolares presentan neutrófilos y células mononucleares en distintas proporciones, mezclados con fibrina y líquido edematoso. Los capilares alveolares pueden estar muy hiperémicos con hemorragias intraalveolares, muchos de los conductos y alveolos están recubiertos con membranas hialinas acelulares.

Todas estas alteraciones de la vía aérea que incluye anomalías significativas de los mecanismos de aclaramiento ciliar, con disminución del número de bacterias que se eliminan de las superficies epiteliales, así como las alteraciones de los polimorfonucleares y las células mononucleares predisponen el desarrollo de sobreinfección bacteriana. Las alteraciones de los polimorfonucleares y las células mononucleares pueden contribuir a potenciar la infección bacteriana. La respuesta inflamatoria que sucede a nivel alveolar, tanto en la neumonía viral primaria como en la sobreinfección bacteriana, puede generar según su intensidad alteraciones importantes con edema alveolar rico en proteínas, aumento del grosor de la membrana alveolo-capilar, destrucción del epitelio alveolar, disfunción del surfactante con colapso y consolidación alveolar, lo cual ocasiona consecuencias importantes en el intercambio gaseoso, disminución de la *compliance* pulmonar total, y en los casos más graves puede desarrollarse síndrome de distrés respiratorio agudo con todas las complicaciones fisiopatológicas y clínicas que este implica.

Cuadro clínico

Comienza de forma repentina con fiebre de hasta 39,5 °C, escalofríos, tos seca al inicio que puede ser intensa, duradera y hacerse productiva, cefalea prominente y muchas veces con fotofobia y dolor retroocular, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos, dolores musculares con predominio en la espalda y piernas, más tarde decaimiento que puede llegar a la postración. Con más frecuencia en niños se acompaña de náuseas, vómitos o diarreas y ambos. Pueden presentarse casos atípicos sin fiebre, síntomas digestivos relevantes y escasas manifestaciones respiratorias. La combinación de fiebre y tos en las 48 h previas al inicio del resto de los síntomas respiratorios, ofrece elevada probabilidad diagnóstica con un valor predictivo positivo del 79 %, y buena correlación con los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa (PCR-RT) en tiempo real.

El examen físico revela la piel caliente y enrojecida, el paladar blando, la parte posterior del paladar duro, los pilares amigdalares y la pared posterior de la faringe enrojecidos. Las conjuntivas algo inflamadas y lagrimeo con facilidad. En los casos no complicados el examen de tórax es normal y el recuento de leucocitos es normal o con ligera leucopenia y linfocitosis.

En general la evolución es limitada y benigna, con restablecimiento entre 2 y 7 días, aunque la debilidad, anorexia, pérdida de peso y sudación profusa pueden persistir hasta varias semanas debido a la liberación de leptina del tejido adiposo que actúa sobre el hipotálamo provocado por las citocinas.

En pacientes debilitados y con enfermedades pulmonar obstructiva crónicas, asma bronquial, fumadores, valvulopatías, obesos, gestantes sobre todo del tercer trimestre, diabéticos, sicklémicos y con trastornos hematológicos, enfermedades neuromusculares, ancianos, menores de un año, niños con parálisis cerebral y en situaciones donde el inóculo presenta una patogenicidad muy aumentada, pueden aparecer graves complicaciones que impliquen la muerte, aunque muchos de los enfermos con formas graves sobre todo en la primera oleada de las pandemias no tienen comorbilidades.

La buena o mala evolución de los pacientes con formas graves de la enfermedad tipo influenza, dependerá de la rapidez de su diagnóstico clínico y la aplicación de una conducta preventiva y terapéutica (uso de antivirales) lo más temprano posible. Menos del 1 % de los casos requiere ingreso hospitalario, pero entre el 10 y el 30 % puede necesitar de los cuidados intensivos.

En el caso particular de las maternas, los cambios adaptativos durante la gestación las hacen más susceptibles a enfermar y presentar formas graves. En la medida que avanza la gestación el útero emerge del área pélvica, penetra en la cavidad abdominal y altera la mecánica respiratoria. El diafragma se desplaza 4 cm y la parte inferior del tórax se ensancha de 5 a 7 cm hacia el término del embarazo, sin embargo, la musculatura respiratoria y la *compliance* de la pared torácica permanecen sin cambio durante esta etapa.

La espirometría permanece normal, las asas volumen-flujo y el flujo pico se mantienen sin cambios, pero la capacidad pulmonar total disminuye entre el 4 y el 5 % y la capacidad residual funcional disminuye el 20 % debido a una disminución del volumen de reserva espiratoria y del volumen residual.

La capacidad inspiratoria aumenta entre el 5 y el 10 % sin cambios en la capacidad vital. El volumen-minuto se incrementa aproximadamente el 50 % por incremento del metabolismo materno, incremento de la demanda fetal, cambios en la mecánica respiratoria y aumento de los niveles de progesterona, la cual provoca cambios en el punto de ajuste del CO₂. El incremento de volumen-minuto comienza al final del primer trimestre provocado, tanto por aumento de volumen tidal como por la frecuencia respiratoria, que permanece hasta el final de la gestación lo cual conduce a la alcalosis respiratoria crónica con acidosis metabólica compensadora.

El consumo de oxígeno se incrementa el 20 % debido al aumento de tamaño del útero y el feto, así como a un incremento en el trabajo cardíaco y respiratorio. Esta combinación de disminución de la capacidad residual funcional e incremento del consumo de oxígeno, disminuye las reservas de oxígeno de la gestante, lo que es de vital importancia para la interpretación de la intolerancia a la hipoxemia que presentan estas pacientes.

En la gestación, el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo circulante aumentan el 50 %, mientras el volumen plasmático se incrementa entre el 30 y el 40 %, la presión coloidosmótica disminuye el 20 % al final del embarazo y en el puerperio inmediato se reduce el 50 %. Estos cambios en la presión coloidosmótica y en la presión capilar determinan que aun con niveles normales o moderados aumentos en la presión “en cuña” de los capilares pulmonares, se desarrolle edema pulmonar, por lo que se piensa que el edema pulmonar de permeabilidad y el edema pulmonar hidrostático coexisten en estas situaciones.

Los cambios en el sistema inmunológico descritos durante el embarazo aumentan la susceptibilidad y gravedad de las infecciones respiratorias. Disminuye la actividad de las células NK con cambios en la población de células T, con un número reducido de células T auxiliaoras TH1 circulantes y reducida actividad citotóxica linfocitaria. Las hormonas que prevalecen durante el embarazo, que incluyen progesterona, gonadotropina coriónica humana, alfa feto proteína y cortisol, pueden inhibir la inmunidad mediada por células. Estos cambios de manera teórica pueden aumentar el riesgo de infección, particularmente por patógenos (bacterianos y hongos).

En pandemias sucedidas, la mortalidad de las gestantes ha sido más elevada que la de la población general; durante la pandemia de gripe de 1918 la tasa de mortalidad en mujeres gestantes fue superior al 27 %; en la epidemia de 1957, el 50 % de las mujeres con edad fértil que fallecieron fueron gestantes. En la reciente pandemia por gripe A/H1N1, entre los pacientes que ingresaron en las unidades de cuidados intensivos, las mujeres gestantes representaron alrededor del 5,4 % en España; el 9,1 % en Australia y Nueva Zelanda, y el 7,7 % en Canadá, y la mortalidad variable entre los países (8-20 %) se asoció a mayor gravedad al ingreso y la obesidad.

Diagnóstico

La mayoría de los casos se diagnostica por la clínica y la epidemiología estacional. En determinadas circunstancias, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas de laboratorio de diagnóstico rápido, pruebas de ácidos nucleicos como el análisis de PCR o el aislamiento del virus en el cultivo celular. Los elementos diagnósticos principales se describen brevemente a continuación.

Entre los exámenes complementarios indicados para orientar el diagnóstico, el leucograma debe arrojar leucopenia con linfocitosis relativa, y los afectados por formas graves del virus H1N1, presentan trombocitopenia, aumentos de LDH, CPK, PCR, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, las cuatro primeras con significación de mal pronóstico cuando están muy elevadas.

Radiografía de tórax. Se ha descrito la disociación clinicorradiográfica al inicio, la propagación rápida de las lesiones y la resolución demorada, así como varios patrones como el alveolar (difuso, localizado o mal definido, correspondiente a las lesiones bronconeumónicas), el intersticial (reticulonodulillar o en “vidrio esmerilado”) y el mixto (pulmón “en panal”, imágenes pseudocavitarias). Los radiólogos informan que en los casos complicados existen radiopacidades hiliares y parahiliares difusas, opacidades difusas bilaterales en campos medios e inferiores, reforzamiento de la trama broncovascular, consolidación lobar y derrame pleural (Véase fig. 177.1).

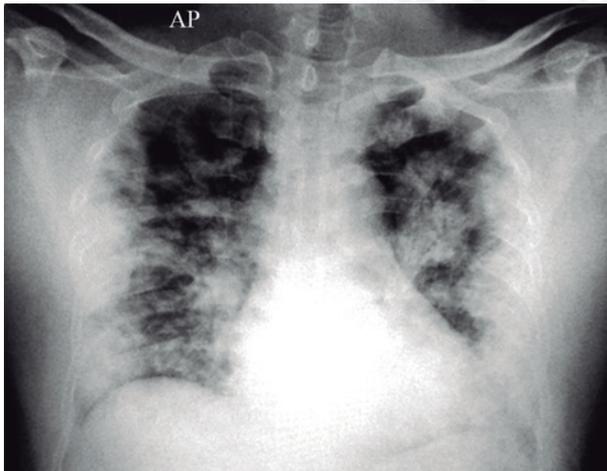


Fig. 177.1. Rayos X de tórax en paciente con Influenza A H1N1, donde se observan radioopacidades hiliares y parahiliares difusas, opacidades difusas bilaterales en los campos medios e inferiores, reforzamiento de la trama broncovascular, consolidación lobar y derrame pleural.

Diagnóstico hemodinámico

Los casos con formas graves que requieren de monitoreo hemodinámico, la mayoría presenta un patrón hiperdinámico que consiste en gasto cardíaco e índices de trabajo sistólico aumentado, resistencias vasculares sistémicas disminuidas y contenido arterial de oxígeno disminuidos, aumento de las resistencias vasculares pulmonares y en los más críticos disminución de la extracción de oxígeno.

Estudios microbiológicos

Imprescindibles para el diagnóstico de neumonía bacteriana secundaria. Tinción del esputo con Gram y el cultivo bacteriológico muestran alta positividad a gérmenes grampositivos (neumococo y *Estafilococo aureus*) y de manera tardía los microorganismos nosocomiales típicos relacionados con el mapa microbiano local. También se tomarán muestras de hemocultivos.

Gasometría y oximetría de pulso

Para evaluar la función pulmonar y la necesidad de comenzar ventilación mecánica son muy importantes los valores de presión arterial de oxígeno, (PaO_2), saturación de oxígeno en sangre arterial (HbAO_2) y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ como criterios para el ingreso en las unidades de cuidados intensivos. En los cuerpos de guardia muy útil la oximetría de pulso para decidir el servicio donde debe ingresar el paciente.

Diagnóstico específico

El diagnóstico específico incluye diferentes técnicas:

- Aislamiento viral.
- Técnicas inmunológicas para detección de constituyentes del virus (serológicas, enzimo-inmunoanálisis, inmunocromatografía).
- Estudios moleculares (*test* de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real [PCR-RT]), prueba “de oro” para el diagnóstico.

Se han empleado diversas técnicas para acelerar el diagnóstico, las más habituales son las que se fundamentan en la detección inmunológica del antígeno viral en las secreciones respiratorias; en cada una de ellas, la muestra de las secreciones respiratorias se trata con un mucolítico y después se analiza, ya sea en un papel de filtro, en un aparato óptico o con una tira reactiva en la que se desarrolla una reacción con cambio de color, si existen antígenos específicos.

Todas estas pruebas rápidas son relativamente sencillas y pueden proporcionar resultados en 30 min. Otras pruebas están aún en fase de desarrollo; la sensibilidad de estas pruebas respecto a los cultivos celulares varía entre el 40 y el 80 %, y depende en parte de la naturaleza de las muestras y del tipo de pacientes de las que proceden.

En general, la sensibilidad es menor en los adultos y ancianos que en los niños, en los cuales se disemina el virus en mucha mayor cantidad a través de sus secreciones nasales y tienen, por tanto, concentraciones más altas de antígeno en sus muestras. De forma similar, es probable que la sensibilidad sea mayor al comienzo de la enfermedad, cuando la diseminación del virus es máxima. Aunque se puede utilizar cualquier tipo de muestra respiratoria, la sensibilidad parece ser mayor con frotis nasofaríngeos y aspirados que con frotis orofaríngeos o muestras obtenidas mediante gargarismos.

Las muestras deben ser obtenidas de nasofaringe, orofaringe y aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar lo más precoz posible (primeras 48-72 h) con escobillones de nailon mejor a los hisopos tradicionales para detectar serotipos virales de la influenza estacional y pandémica A, B, H1, H3 y H5 y también la aviar. Este estudio debe indicarse durante periodos de brote, en todo paciente con cuadro de fiebre y síntomas respiratorios que requieran ingreso en el hospital, incluso, aquellos con diagnóstico de neumonía comunitaria; en caso de pacientes graves con sospecha de neumonía viral, se realiza el estudio independientemente del tiempo transcurrido, en caso de resultado negativo, repetir en las 48-72 h siguientes.

En ocasiones, algunos pacientes requirieron más de tres muestras para alcanzar un test positivo. Varios factores pueden influir en el resultado, relacionados con el paciente: edad, estado inmunológico, tiempo de inicio de la enfermedad, concentración y duración del flujo viral, complicaciones clínicas presentes o relacionados con la calidad en el momento de tomar la muestra, fuente y rapidez y calidad del procesamiento de estas incluso conservación y transportación, con una positividad que no rebasa el 60 % en la mayoría de las series publicadas y entre el 20 y el 30 % de falsos negativos.

En los casos graves es necesario la toma de nuevas muestras respiratorias, a partir de los 7 a 10 días del inicio del cuadro, para confirmar la negatividad de la RT-PCR y poder retirar las medidas de aislamiento y control de la infección, o facilitar la vigilancia y asistencia de los pacientes en estado crítico con ventilación mecánica en habitaciones de aislamiento.

El uso precoz del tratamiento antiviral puede disminuir el periodo de aclaramiento viral. Ningún estudio ha comprobado el riesgo de transmisión de la gripe en aquellos pacientes en los que la PCR o los cultivos siguen siendo positivos durante periodos prolongados, aunque en teoría podrían transmitir la infección.

La demostración de aumento de los títulos de anticuerpos específicos de dos muestras seriadas al comienzo y dos semanas después, también se ha utilizado, pero su aplicación tiene escasa utilidad desde el punto de vista clínico.

Neumonía viral

Es una complicación muchas veces fulminante y fatal con rápida progresión de disnea, hipoxemia y lesiones bilaterales exudativas en dos o más lóbulos; en el rayo X de tórax se observa aumento de la frecuencia respiratoria, empleo de músculos accesorios de la inspiración y desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo con cultivos de sangre y secreciones respiratorias negativos, así como antígenos de Legionella y Neumococo negativos en orina.

Neumonía bacteriana secundaria

Coinfección respiratoria adquirida en la comunidad o relacionada con la asistencia sanitaria o cualquier infección bacteriana respiratoria, diagnosticada en un paciente con gripe A/H1N1 dentro de las primeras 48 h de hospitalización. Representa una complicación que la mayoría de las veces se origina por *Estafilococos aureus*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que suele evolucionar de forma tórpida, con infiltrados pulmonares que se cavitan de forma precoz (menor que 72 h) sobre todo en casos con *Estafilococos aureus* e implica una elevada mortalidad, sospechada por la persistencia o reaparición de la fiebre, empeoramiento de la tos con expectoración purulenta o hemoptoica, con auscultación de estertores crepitantes o subcrepitantes, egofonía, roce pleural en los segmentos afectados con cultivos positivos, que también puede evolucionar a la insuficiencia respiratoria aguda.

Pasadas las 48 h, la coinfección bacteriana se consideraría nosocomial. Puede también manifestarse como complicación secundaria a la infección viral, la cual aparece cuando está en resolución con reaparición de la fiebre y empeoramiento radiológico y de la función pulmonar, con presencia de los microorganismos antes mencionados o bacterias propias del nosocomio, fundamentalmente gramnegativos (*Pseudomona*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumani*) sobre todo en pacientes con ventilación prolongada.

Varias hipótesis se han planteado para explicar el aumento de la susceptibilidad a infecciones secundarias por microorganismos grampositivos. La primera es que la influenza induce una disfunción fagocítica que afecta la actividad quimiotáctica y bactericida de los neutrófilos, y disminución de su capacidad para secretar lisozima. La segunda es el daño del epitelio respiratorio que altera las diferentes células afectadas durante la infección por influenza, que incluyen: las

columnares epiteliales ciliadas, pseudoestratificadas ciliadas, células que tapizan los microvillios, células en globo, células basales y células epiteliales diferenciadas y no diferenciadas con un efecto citolítico que conlleva a la denudación del epitelio y exposición de moléculas de superficie, receptores celulares y componentes de la membrana basal como la fibronectina, lo que favorece la adherencia de los pneumococos.

Con mayor fuerza se plantea en los últimos años que el daño de epitelio resulta en un defecto en el mecanismo de aclaramiento mucociliar, con incremento del número de bacterias que permanecen en el tracto respiratorio. Estudios realizados en animales han mostrado una velocidad media de aclaramiento mucociliar de 6,3 mm/min ($\pm 1,9$) y en casos infestados por influenza de 1,5 mm/min ($\pm 2,9$) al tercer día, con mayor progresión de los pneumococos al pulmón, 7 días después del comienzo de la influenza cuando el daño del epitelio es más intenso. Nugent y Pesanti observaron que a los 7 días de una infección por influenza se reduce el aclaramiento de estafilococos a las 3 y 6 h de iniciada la infección por este microorganismo. Otros estudios han demostrado que el pneumococo se adhiere primero a la capa de *mucus* para ser removidos por la actividad mucociliar, acción afectada tras la influenza con inhalación a la vía aérea inferior, donde el epitelio es más susceptible a la adherencia e invasión.

Neumonía mixta

Durante la evolución de la neumonía viral se produce la infección secundaria que agrava la insuficiencia respiratoria y produce el síndrome de distrés respiratorio agudo.

Exacerbación del asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En pacientes con antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede presentarse una agudización con estertores roncocal y sibilantes diseminados, que contribuyen a la disnea y aumento de la expectoración.

Bronquitis tipo asmático. Se caracteriza por la presencia de roncocal y sibilantes diseminados en pacientes sin antecedentes de asma ni alergia conocida.

Bronquiolitis. Evoluciona con disnea, aumento de la frecuencia respiratoria, alteraciones gasométricas y rayos X de tórax sin lesiones inflamatorias.

Síndrome de distrés respiratorio agudo

Se caracteriza por su rápida y agresiva evolución, que en los casos más graves evoluciona con hipoxemia refractaria con PO_2/F_iO_2 menor que 100, *compliance* estática menor que 20 cmH₂O/L, resistencias de la vía aérea mayor que 12 cm/L/s, infiltrado alveolo-intersticial en los cuatro cuadrantes y evolución hacia la etapa fibroproliferativa en menos de 72 h, con evolución prolongada y descensos frecuentes de la oxigenación, broncospasmos, trastornos autonómicos, afectación miocárdica, neumonías asociados a la ventilación, síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) y *shock* séptico. Comporta una mortalidad entre el 35 y el 51 %.

Embolismo pulmonar

Afecta a pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, con ventilación mecánica y debe sospecharse ante el empeoramiento por la hipertensión pulmonar agudizada, el descenso de la oxigenación y el aumento del espacio muerto.

Manifestaciones extrapulmonares. Son infrecuentes, aunque en algunas epidemias y pandemias por virus A aumentan su incidencia, son más frecuentes en la convalecencia y en los casos más graves. Las manifestaciones que están relacionadas con las vías respiratorias son: sinusitis, otitis media y *croup*; las neurológicas: encefalitis, encefalopatías, convulsiones, estados epilépticos.

tico, síndrome de Guillain-Barré, y en ocasiones relacionadas con la vacunación contra la mielitis transversa.

Manifestaciones cardiovasculares. Miocarditis con insuficiencia cardíaca y arritmias, pericarditis, síndromes coronarios agudos, manifestaciones disautonómicas cardiovasculares.

Manifestaciones hepáticas. Hepatitis con eritrofagocitosis y escasa cantidad de células mononucleares en los sinusoides y grados variables de necrosis centrolobulillar.

Manifestaciones renales. Insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda, efecto de pigmentos de mioglobina en los túbulos y angiopatía microvascular trombótica. Se han reportado casos de miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria con mialgias en las piernas y aumento de la creatinofosfocinasa sérica, sobre todo en niños, aunque también en adultos. Los síntomas pueden ser tan intensos como para interferir en la deambulación.

Trastornos de la coagulación

- Coagulación intravascular diseminada.
- Atrofia esplénica con depleción de la pulpa blanca.
- Trastornos hidroelectrolíticos y acidobásicos.
- Síndrome de Reye en niños que habían recibido aspirina, que evolucionan con encefalopatía, esteatosis hepática, hipoglucemia y lipidemia.
- Síndrome hematofagocítico caracterizado por fiebre, bicitopenia, esplenomegalia, liberación masiva de citocinas, elevados niveles plasmáticos del receptor soluble de IL-2 y ferritina, acumulación de linfocitos activados y macrófagos en varios órganos, que conducen al SDMO. Se observa con más frecuencia entre los pacientes que reciben la oxigenación de membrana extracorpórea.
- *Shock séptico*, sobre todo en pacientes con coinfecciones bacterianas y que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo, con mortalidad entre el 60 y el 80 %.

También pueden ocurrir mayor tasa de abortos espontáneos, partos pretérminos, trastornos perinatales, muertes fetales y perinatales, bajo peso al nacer y complicaciones del parto, anomalías congénitas (defecto del tubo neural, hidrocefalia, atresia, estenosis aórtica y defectos del tabique interventricular).

Diagnóstico diferencial

Se establecerá con otras enfermedades respiratorias virales que producen el resfriado común como: rinovirus, adenovirus, picornavirus, echovirus, coxsackie, coronavirus, sinticial respiratorio subtipos A y B, metapneumovirus humano y parainfluenzas 1, 2 y 3, incluso los distintos subtipos de influenza como la aviar y el SARS. El Laboratorio Viroológico de Referencia cubano, ubicado en el Instituto Pedro Kourí (IPK) de La Habana se encuentra realizando un *test* diagnóstico para 16 virus respiratorios en muestra obtenidas de las vías respiratorias:

Se descartarán otras entidades como: faringitis, laringitis, sinusitis, rinitis alérgica, traqueo-bronquitis, bronquitis aguda, neumonías por otras causas, agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y crisis de asma.

Anatomía patológica

Tres tipos de lesiones principales se han descrito en histología en los pulmones de pacientes fallecidos por influenza AH1N1 durante la pandemia de 2009 como:

- Daño alveolar difuso exudativo con membranas hialinas.

- Edema alveolar e intersticial.
- Bronquiolitis necrotizante con necrosis extensa de la pared, infiltrado inflamatorio de neutrófilos severo más asociado con infecciones secundarias, neumonitis reactiva con tejido de granulación y hemorragia alveolar extensa.

También se observaron hemorragias alveolares extensas, traqueobronquitis con efectos citopáticos en las células epiteliales bronquiales, exudados fibrinosos ricos en células inflamatorias, hiperplasia epitelial y metaplasia escamosa, así como necrosis de vías aéreas gruesas.

A nivel vascular se pueden observar microtrombosis y trombosis de arterias pulmonares. Mediante microscopia electrónica se identifican vesículas pequeñas y vacuolas en las membranas de neumocitos tipo II con partículas virales.

Medidas de prevención y control

Vacunación. Inmunización activa con vacunas de virus vivos e inactivos o atenuados completos o subviriones, que proporcionan masa antigénica específica de HA o NA y HA purificadas a partir de proteínas obtenidas mediante técnicas de ADN recombinantes que evitan la enfermedad, aminoran su gravedad, las complicaciones y las tasas de mortalidad cuando la HA y/o NA son iguales en la cepa de la vacuna y en la que causa la infección.

Se deben priorizar las personas con alto riesgo para desarrollar las formas graves: ancianos y niños menores de 9 años, las que puedan diseminar la infección como el personal de salud y los niños con prolongado tratamiento de aspirina.

La vacunación debe realizarse todos los años antes del brote estacional previsto en cada región, para mantener los títulos de anticuerpos y acomodarse a los cambios de las cepas prevaletentes. En los niños se recomiendan dosis de refuerzo separadas por un mes. La administración por vía intranasal ha sido efectiva y fácil, provocando la síntesis de anticuerpos secretorios en la puerta de entrada del virus y estímulo de la respuesta de linfocitos T citotóxicos.

Solo se ha señalado como contraindicación la alergia a la proteína del huevo o de otro componente, aunque se han descrito complicaciones que pueden afectar a muchos pacientes, algunas con carácter grave. Las más habituales son enrojecimiento e induración local (38 %), cefalea (12-27 %), fiebre (15 %), rinorrea (10-15 %), urticaria (10 %), mialgias (5-7 %) púrpura de Schönlein-Henöch (0,9 %), anafilaxia (0,6 %), angioedema (0,5 %) y las que más han preocupado son las neurológicas con cuadros de encefalomielitis, narcolepsia y de síndrome de Guillain-Barré con aparición a las 6 semanas después de la vacunación. También se han referido trombocitopenias severas, anemia aplásica y episodios de muerte súbita. Debe acompañarse con la vacuna contra la neumonía neumocócica.

Quimioprofilaxis de casos específicos contra cepas de virus A. Se realizaba con amantadina o rimantadina, que actúan como bloqueadores de los canales iónicos (100 mg cada 12 h durante 2 a 3 semanas), si fue vacunado y en casos sin vacunar se mantenían mientras duraba la epidemia (de 6 a 8 semanas). En ancianos y casos con insuficiencia renal o hepática, dosis máxima de 150 mg provocan nerviosismo, insomnio en el 10 % de los casos (mayor en ancianos y en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda), además se ha comprobado elevado nivel de resistencia.

Hoy día se emplea el oseltamivir o zanamivir con eficacias entre el 70 y el 90 % en las personas con alto riesgo de complicaciones por la gripe y que no pueden recibir la vacuna, en pacientes con alto riesgo y en el personal sanitario que han sufrido exposiciones durante brotes epidémicos. No debe administrarse durante las 48 h anteriores y las 2 semanas posteriores a la recepción de la vacuna intranasal viva-atenuada. Por el contrario, no tiene efecto sobre la vacuna inactivada.

Protección. Se evitará el contacto con personas sospechosas o enfermas de gripe o enfermedad catarral, y se extremarán las medidas de higiene personal y del entorno. Aislamiento, si es posible, en cohortes para los casos graves y suspender de la escuela y centro laborales a los afectados, con la recomendación de no visitar lugares hacinados ni aglomeraciones de personas, con protección al toser o estornudar.

Recomendación. Acudir al médico en caso de fiebre, síntomas respiratorios u otros síntomas en que se sospeche la enfermedad y en caso de familias o personas conocidas que hayan estado en el extranjero y presenten algún síntoma, acudir de inmediato a las autoridades de salud.

Programas de educación sanitaria. Por todos los medios de divulgación con una estrategia nacional de comunicación social en salud para contribuir al control de la influenza A H1N1. Proporcionar a los equipos de salud y trabajadores en general, los conocimientos y habilidades necesarios para el abordaje con eficiencia y eficacia en la prevención de la influenza A H1N1, así como aportar a la población la información oportuna y sistemática acerca de la situación que presenta la enfermedad en el país, también se incluyen las medidas de prevención que los individuos, las familias y la comunidad deben adoptar, además, minimizar los efectos de la pandemia y sus consecuencias socioeconómicas.

Medidas que se deben realizar. Los centros de salud tomarán las medidas organizativas que garanticen la calidad de asistencia médica con el diagnóstico precoz, la asistencia escalonada de acuerdo con la gravedad, los recursos humanos, medicamentos, material gastable, equipos y estructura necesarios, tomando en consideración las medidas en el orden higiénico-epidemiológico que eviten la enfermedad de los trabajadores de la salud.

Estricto cumplimiento. De carácter obligatorio se realizará la notificación de casos sospechosos, brotes y casos confirmados a la autoridad sanitaria.

Tratamiento

Se recomienda reposo y una dieta balanceada según la tolerancia del paciente, abundantes líquidos, algún analgésico y antipirético como la dipirona, en dosis de 600 mg cada 4 a 6 h o paracetamol 500 mg cada 6 h. Pueden ser necesarios los descongestionantes nasales y las inhalaciones.

En los casos hospitalizados se tomarán los signos vitales con periodicidad acorde con la gravedad y, si la vía oral no es tolerada, se canalizará una vena periférica para garantizar el aporte de líquidos.

Los casos con frecuencia respiratoria mayor o igual que 32 respiraciones/min, uso de músculos accesorios de la respiración, tiraje intercostal o subcostal, necesidad de ventilación artificial, taquicardia persistente mayor o igual que 120 latidos/min, hipotensión arterial sin respuesta a volumen o en *shock*, enfermedades crónicas descompensadas (diabetes mellitus, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad drepanocítica, cardiopatía, hepatopatía crónica y otras), ingresarán en unidades de cuidados intensivos, donde los signos vitales se tomarán cada 1 a 3 h, se llevará balance hidromineral y monitorización cardiorrespiratoria.

Las gestantes o puerperas serán priorizadas y se ingresarán también en la unidad de cuidados intensivos con formas no graves de la enfermedad tipo influenza, si presentan comorbilidades descompensadas o afecciones relacionadas con el embarazo.

Tratamiento antiviral

Oseltamivir. Activos contra todas las clases de influenza, el inhibidor de la neuraminidasa, oseltamivir (75 mg/12 h durante 5 días por vía oral), se indicará a todas las personas con diag-

nóstico posible o confirmado de gripe A/H1N1, caso con cualquier tipo de influenza que requiera hospitalización y que tengan una enfermedad progresiva grave o evolucione con complicaciones, independiente del estado de salud previo o del antecedente de vacunación, sin esperar la confirmación de laboratorio.

En casos de evolución tórpida o deterioro clínico después de suspendido, se repetirá o extenderá hasta 14 días y en los casos con formas graves se indicará desde el inicio dosis máxima (150 mg/12 h por vía oral durante 10 a 14 días), con eficacia máxima mientras más rápido se administre, se prefieren las primeras 48 h, con demostrada reducción de los episodios de neumonía, menor duración de la enfermedad y de la fiebre, así como con menores complicaciones secundarias y de mortalidad.

Si la evolución es mala, se debe obtener cultivo viral de muestra respiratoria para confirmar la no viabilidad del virus y suspender o continuar el tratamiento, y descartar asimismo la aparición de resistencia durante el tratamiento, menor que el 1 % en la influenza AH1N1 pandémica, que es un poco mayor en la influenza estacional.

La absorción de este medicamento en el tubo digestivo es rápida, convirtiéndose en su forma activa (oseltamivir carboxilato) con una biodisponibilidad superior al 80 % y gran penetración pulmonar. Debido a que oseltamivir carboxilato se excreta principalmente por el riñón, la dosis debe ajustarse según la función renal.

Su mecanismo de acción es adherirse a los residuos del ácido siálico que se hallan sobre los receptores celulares de las células, donde los vibriones recién formados se unen, por lo que evitan que la infección se extienda a nuevas células y la extensión de la infección inhiba la liberación de vibriones de la célula infectada, ya que la neuraminidasa es esencial para la entrada y salida del virus de la célula blanco y simulan al sustrato natural de la neuroaminidasa, uniéndose al sitio activo, por tanto, previene que la enzima se acople al receptor celular, con lo cual se evita la infección de nuevas células huésped y detiene la extensión de la infección.

Los efectos secundarios más reportados son los digestivos: náuseas y vómitos, que disminuyen si se ingiere con alimentos. Se han publicado casos que desarrollaron síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y eritema multiforme, así como raros casos con delirio y conducta anormal que llega hasta la autolesión. Clasificado en la categoría C en el embarazo y la lactancia.

Zanamivir (inhalizaciones de 10 mg/12 h durante 5 días), en casos de resistencia o no existencia de oseltamivir, con el inconveniente de no poder ser nebulizado en pacientes intubados, porque puede provocar obstrucción de los circuitos del respirador, broncospasmo severo y muerte, la vía intravenosa solo estaría indicada en pacientes con alta sospecha o confirmación de infección por virus de gripe A/H1N1 resistentes a oseltamivir.

Peramivir primer NI disponible para uso intravenoso (600 mg una vez al día durante 5 a 10 días en viales de 200 mg/20 mL), en paciente con influenza H1N1 en estado crítico, con riesgo para la vida que no responden a la terapia antiviral por vía oral o inhalatoria y cuando el aporte por vía oral (oseltamivir) o inhalatoria (zanamivir) no es posible por la existencia de íleo, un residuo gástrico importante o un sangrado digestivo activo.

Rivabirina: 600 mg diarios en algunos centros.

Oximetría menor que el 96 %

Si el paciente presenta PaO₂ menor que 80 mmHg o aqueja de falta de aire: al inicio oxígeno con máscara con reservorio hasta 10 L/min, si no se observa mejoría puede utilizarse un dispositivo de oxigenoterapia de alto flujo que permite administrar hasta 50 L/min (*optiflow*), con calentamiento y humidificación óptimos.

Oximetría menor que el 92 %

Comenzar si el paciente lo tolera: Ventilación no invasiva (VNI), en pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico moderado, secundario a la exacerbación de un trastorno respiratorio crónico, insuficiencia respiratoria aguda secundaria a edema agudo de pulmón, pacientes sin criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo o distrés ligero y fallo respiratorio posextrubación después del síndrome de distrés respiratorio agudo secundarios a infección por virus H1N1.

Es una terapéutica debatida, pues existen criterios en contra debido a problemas de bioseguridad al crearse un aerosolizado a través de posibles fugas de la máscara que se constituye en un medio ideal de transmisión. Quienes la recomiendan utilizan preferentemente respiradores de doble circuito, con los accesorios para la vía aérea con mayor seguridad (p. ej., mascarillas que cubran toda la cara en habitaciones con presión negativa de ser posible) y cumpliendo de manera estricta las medidas de protección para el personal (aislamiento por aire). Se debe aplicar solo por un equipo de gran experiencia y no utilizarla en urgencias ni en habitaciones o salas compartidas.

Se observa elevada tasa de fracaso (75 %). La mortalidad entre los pacientes en los que fracasó la VNI fue del 38 %, que se asocia a mayor retraso en la intubación y riesgo de muerte (OR=1,23; IC 95 %=0,8-2,0). A pesar de este debate, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milán Castro se utilizó de manera sistemática con resultados favorables durante la epidemia del 2009.

Ventilación mecánica

En los casos que evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo) debe aplicarse rápido la ventilación mecánica (50-65 % de los ingresados en la UCI) con los parámetros, técnicas y modalidades de la estrategia de ventilación protectora (niveles elevados de presión positiva al final de espiración, maniobras de reclutamiento alveolar, decúbito prono, hipercapnia permisible) y procedimientos de rescate como la oxigenación de membrana extracorpórea, remoción extracorpórea de CO_2 (CO_2RE), ventilación oscilatoria de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado, protocolizados ante esta complicación, con el objetivo de lograr PO_2 mayor que 60 mmHg, SO_2 menor que el 92 %, SvCO_2 mayor que el 70 % o SvO_2 mayor que el 65 %, minimizando la posibilidad de desreclutamiento por desconexiones y las aspiraciones endotraqueales, así como el daño asociado a la ventilación y estrategias para disminuir la incidencia de neumonía relacionada con la ventilación mecánica y menor nivel de sedación posible. El uso de relajantes musculares es una opción en casos de síndrome de distrés respiratorio agudo severo.

En la última pandemia se utilizó con éxito la oxigenación de membrana extracorpórea en Australia y Nueva Zelanda, como terapia de rescate. Se recomienda su empleo si la mortalidad estimada es del 50 %, y al menos cumple uno de los criterios siguientes: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 150 mmHg con FiO_2 mayor que 0,9 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 100 mmHg con presión positiva al final de espiración mayor o igual que 10 cmH_2O , puntuación de Murray 2-3, índice de oxigenación mayor que 25, hipercapnia y acidosis respiratoria con pH menor que 7,25. Si la mortalidad estimada es del 80 % y al menos cumple uno de los criterios siguientes: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 80 mmHg con FiO_2 mayor que el 90 %, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 70 mmHg con presión positiva al final de espiración mayor o igual que 15 cmH_2O , puntuación de Murray mayor que 3-4, índice de oxigenación mayor que 30, hipercapnia y acidosis respiratoria con pH menor que 7,25 durante al menos 6 h.

Sus contraindicaciones absolutas son: hemorragia cerebral, coagulopatías que no permitan la anticoagulación, paciente moribundo, estadio funcional previo para la disnea IV, enfermedad crónica terminal, fracaso multiorgánico establecido (igual o más de dos órganos sin contar el

respiratorio con más o igual que dos puntos de la escala SOFA) y la insuficiencia aórtica grave (en caso de oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial). En Cuba no se tiene experiencia con el uso de ECMO en la atención de estos pacientes.

Antibióticos

Estos se indicarán en los casos complicados con sospecha o confirmación de coinfección bacteriana, neumonía asociada a ventilación o infección nosocomial en cualquier localización. Se deben tomar muestras para cultivos de esputos o secreciones respiratorias obtenidas después de la intubación, y realizar hemocultivos antes de comenzar tratamiento; se escogerán de manera empírica antimicrobianos de acuerdo con el mapa microbiológico local, así como preparar todas las condiciones para de escalar el uso de los antibióticos según la clínica y los resultados microbiológicos con antibiogramas en las próximas 48-72 h.

En Cuba durante la pandemia AH1N1 de 2009, en muchas instituciones se hizo protocolo de la triada de ceftriazona en dosis de 2 g diarios, azitromicina 500 mg al día (tiene un efecto inmunomodulador con incremento en la secreción de IgA antiviral en la mucosa respiratoria) y el oseltamivir (75 mg cada 12 h durante 5 días), en todos los casos ingresados en las unidades de cuidados intensivos con muy buenos resultados y ajustes posteriores de acuerdo con los resultados microbiológicos y la evolución del paciente. En los casos que ingresaron extremadamente graves con cavitaciones observadas en rayos X de tórax, o que evolucionaron rápido hacia la insuficiencia respiratoria, se indicó la combinación meropenem por vía i.v. en dosis de 1 a 2 g/8 h y vancomicina 1 g/12 h. Estos protocolos deben ser analizados con la premisa de la identificación del germen causal, evitando el empirismo sin pensamiento científico y procurar siempre optimizar terapéutica antimicrobiana, aplicando el descalamiento clínico y microbiológico.

En otros países se utiliza como primera opción para tratar el estafilococo comunitario, la cloxacilina. En recientes investigaciones se reconoce la acción de la eritromicina como inmunomodulador, que disminuye las citoquinas proinflamatorias y la producción de óxido nítrico a nivel pulmonar en animales infestados con el virus de influenza A. La duración del tratamiento será de acuerdo con la evolución clínica y radiográfica, los resultados de los cultivos, el leucograma y la procalcitonina si está disponible.

Corticoides

A pesar de que se ha propuesto el uso de corticosteroides en dosis moderadas, bajas para el tratamiento de la neumonía por gripe A/H1N1 con la finalidad de mejorar la lesión pulmonar aguda, hasta el presente no existe evidencia científica suficiente que permita recomendar su uso. La mayoría de los estudios realizados reportan aumento de infecciones bacterianas y fúngicas invasivas de la estadía y mortalidad atribuibles a la persistente replicación viral y a limitaciones en las defensas del huésped. Se indicarán ante la exacerbación aguda del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y la dexametasona junto con el etoposide en los casos complicados con el síndrome hematofagocítico.

En fase de investigación se encuentra el inhibidor de la síntesis de pirimidina A 77, que administrado en aerosol ha demostrado disminuir la gravedad, mejorar la función cardiopulmonar y disminuir la mortalidad en animales con síndrome de distrés respiratorio agudo por influenza AH1N1.

También se estudian los fosfolípidos del surfactante dipalmitoil fosfatidilcolina y palmitoil-oleoil fosfatidilglicerol, que suprimen la respuesta inflamatoria inducida por endotoxinas al interactuar con los receptores CD14 y la proteína MD₂, también regulan la respuesta inmune innata en infecciones virales, anulan los procesos inflamatorios mediados por los receptores RLT

y bloquean la unión del virus a la superficie de la célula epitelial y su replicación. Además, disminuye la liberación de IL-8 por las células epiteliales, el influjo de células inflamatorias y los cambios histopatológicos a nivel pulmonar. La aplicación de estos fosfolípidos en la vía aérea pudiera utilizarse en la prevención, o como parte del tratamiento en personas ya infestadas.

Debido a la función de los macrófagos en la defensa y reparación del daño ocasionado por los virus que causan la influenza a nivel del epitelio alveolar, se está ensayando el factor de crecimiento del hepatocito recombinante (HGFR) que normalmente se produce por los macrófagos, estimula la proliferación epitelial y disminuye la apoptosis. El tratamiento con la proteína quimiotáctica de los macrófagos MCP-1 reduce el daño pulmonar al atraer los macrófagos, y que estos liberen el HGF.

También pudiera desempeñar un papel decisivo en el tratamiento de la infección por virus influenza, el 5, 6-ácido acético-4 metilxantenona (DMXAA), una molécula clase xantona/flavonoide con actividad antitumoral, inmunestimulador de células dendríticas y macrófagos para liberar citocinas y quimiocinas a través de múltiples vías.

Tratamiento de los órganos con disfunción o fallo

La atención de las complicaciones cardiovasculares será pautada de acuerdo con los resultados del monitoreo hemodinámico y la ecocardiografía. Se indicarán aminas vasoactivas en los casos que desarrollen estados de *shock* séptico o cardiogénico por complicaciones cardiovasculares o para apoyar el empleo de altos niveles de presión positiva al final de espiración (PEPP, siglas en inglés). En casos de *shock* refractario se ha utilizado el balón de contrapulsación, dispositivos de asistencia circulatoria, y la oxigenación de membrana extracorpórea. Si es necesarios se brindará apoyo con algún procedimiento hemodialítico ante el fracaso renal oligoanúrico.

Tratamiento de las enfermedades crónicas o comorbilidades descompensadas

En relación con el manejo de las enfermedades crónicas o comorbilidades descompensadas presentes en los pacientes con influenza, se hace especial énfasis en el control de la hiperglucemia, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades respiratorias crónicas.

En el caso de las gestantes, si el equipo multidisciplinario considera que puede contribuir al bienestar materno, se realizará interrupción de la gestación en embarazos a término mediante una cesárea, para garantizar mayor estabilidad posible durante el traslado al quirófano y en el transoperatorio. Si no está a término, intentar la maduración pulmonar con esteroides.

Pronóstico

Se relacionan con peor pronóstico los pacientes que no reciben el tratamiento antiviral en las primeras 72 a 96 h del inicio de los síntomas: LDH mayor que 1500 U/L, creatinfosfoquinasa (CPK, siglas en inglés) y proteína C reactiva muy elevadas, puntuación de APACHE 2 mayor que 18 y de SOFA mayor que 8, trombocitopenia menor que 100×10^9 , obesos, los que desarrollan insuficiencia renal de manera precoz, síndrome de distrés respiratorio agudo grave y *shock* séptico o cardiogénico.

El índice global de mortalidad por gripe A/H1N1 ha sido menor que el 0,5 %, con amplio rango de estimación (0,0004 % al 1,47 %). En EE. UU. la tasa de mortalidad alcanzó el 0,048 % y en Reino Unido el 0,026 %. En España durante la pandemia de 2009 a 2010 se estimó la tasa

de letalidad global en 0,43 defunciones por 1000 casos. La mortalidad de los pacientes afectados por gripe A/H1N1 que requieren ingreso en el hospital está más o menos entre el 6 y el 7 %, y de aquellos que necesitan ingreso en la unidad de cuidados intensivos entre el 18 y el 41 %. Las principales causas de muerte en las formas graves de la enfermedad tipo influenza por virus AH1N1 son el SDMO, *shock* séptico, hipoxemia refractaria por síndrome de distrés respiratorio agudo, complicaciones o exacerbaciones de las comorbilidades y los fenómenos tromboembólicos.

Bibliografía

- Abed, Y., Boivin, G. (2017). A Review of Clinical Influenza A and B Infections with Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis*, 4(3). doi: 10.1093/ofid/ofx105
- Belenguier-Muncharaz, A., Reig-Valero, R., Altaba-Tena, S., Casero-Roig, P., Ferrándiz-Sellés, A. (2011). Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva*, 35(8):470.
- Bitzan, M., Zieg, J. (2018). Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*, 33(11). doi: 10.1007/s00467-017-3783-4.
- Treanor, J. (2016). Virus de la gripe (incluidas gripes aviar y porcina). En: Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (Elsevier, Octava edición). Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
- Brun-Buisson, C., Richard, J.C.M., Mercat, A., Brochard, L. (2010). For the REVA-GRIPPE-SRLF Registry. Corticosteroid therapy in early ARDS secondary to Influenza A/H1N1 (2009) pneumonia: data from the REVA-SRLF Registry [abstract]. *Intensive Care Med*, 36:S237.
- Brun-Buisson, C., Jean-Christophe, M., Mercat, A., Thiébaud, A.C., Brochard, L. (2011). Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Amer J Resp Crit Care Med*, 183(9):1200-1206. doi: 10.1164/rccm.201101-0135OC.
- C de Haro López, R., Ferrer Roca, Y., Valle'sDaunis, J. (2009). Neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo producido por el virus influenza A(H1N1). *Med Intensiva*, 33(9):455-458.
- Center for the disease control and prevention. (2019). Guide for considering influenza testing when influenza viruses are circulating in the community, Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm>
- Chaisri, U., Chaicumpa, W. (2018). Evolution of Therapeutic Antibodies, Influenza Virus Biology, Influenza and Influenza Immunotherapy. *Biomed Res Int*. doi: 10.1155/2018/9747549
- Clare, D., Ramsey, M.D. Kumar, A. (2013). Influenza and Endemic Viral Pneumonia. *Crit Care Clin*, 29:1069-1086. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.003>.
- Gao, R., Cao, B., Hu, Y., Feng, Z., Wang, D., Hu, W., Chen, J., Jie, Z., Qiu, H., Xu, K. (2013). Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus. *N Engl J Med*, 368:1888-97.
- Gómez Grande, M.L. (2011). ¿Ventilación no invasiva en la neumonía por virus N1H1? *Med Intensiva*, 35(8):457-9.
- Green, D.A, George, K. (2018). Rapid Antigen Tests for Influenza: Rationale and Significance of the FDA Re-classification. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(10). doi: 10.1128/JCM.00711-18
- Harish, M., Ruhatiya, R.S. (2019). Influenza H1N1 infection in immunocompromised host: A concise review. *Lung India*, 36(4). doi: 10.4103/lungindia.lungindia_464_18
- Honce, R., Schultz, S. (2019). Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol*, 10:1071. doi: 10.3389/fimmu.2019.01071
- Hui, D., Lee, N., Chan, P. (2017). A clinical approach to the threat of emerging influenza viruses in the Asia-Pacific region. *Respirology*, 22:1300-1312. doi: 10.1111/resp.13114
- Horvath, K.M., Brighton, L.E., Zhang, W., Carson, J.L., Jaspers, L.L. (2011). Epithelial Cells from Smokers Modify Dendritic Cell Responses in the Context of Influenza Infection. *Amer J Resp Cell Molec Biol*, 45(2): 237-45.
- Huang, F.F., Barnes, P.F., Feng, F, Donis, R., Chroneos, Z.C., Idell, S., Allen Perez, D.R., Whitsett, J.A., Dunussi-Joannopoulos, K., Shams, H. (2011). GM-CSF in the Lung Protects against Lethal Influenza Infection. *Amer J Resp Crit Care Med*, 183(2): 259-68.

- Kim, S.H., Hong, S.B., Yun, S.C, Choi, W.L.L., Ahn, J.J., Joo Lee, Y., Lee, H.B., Lim, M.C., Koh, Y. (2011). Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Pandemic Influenza A/H1N1 2009 infection. *Amer J Resp Crit Care Med*, 183(9): 1207-14.
- Kumar, A., Zarychanski, R., Pinto, R., Cook, D.J., Marshall, J., Lacroix, J., Stelfox, T., Bagshaw, S., Choong, K., Lamontagne, F. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 302:1872-79.
- MacIntyre, C.R., Chughtai, A., Barnes, M., Ridda, I., Seale, H., Toms, R., Heywood, A. (2018). The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A(H1N1). *BMC Infect Dis*, 18: 637. doi: 10.1186/s12879-018-3548-0
- Mauad, T., Hajjar, L.A., Callegari, G.D.F., da Silva, L.F., Schout, D., Galas, F.G., Alves, V.A.F., Malheiros, D.M., Auler, J.O., Ferreira, A.F., Borsato Paulo, S., Gutiérrez, E.G., Pasqualucci, C.A., Dolhnikoff, M., Saldiva, P.H., Lung. (2010). Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1). *Infection. Am J Resp Crit Care Med*, 181:72–79. Originally Published in Press as doi: 10.1164/rccm.200909.
- Narasaraju, T., Ng, H.H., Phoon, M.C., Chow, V.T.K., (2010). MCP-1 Antibody Treatment Enhances Damage and Impedes Repair of the Alveolar Epithelium in Influenza Pneumonitis. *Amer J Resp Cell Molec Biol*, 42(6): 732-43.
- Rewar, S., Mirdha, D., Rewar, P. (2015). Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Annals of Global Health*, 81(5). doi:10.1016/j.aogh.2015.08.014
- Roberson, E.C., Tully, J.E., Guala, A.S., Reiss, J.N., Godburn, K.E., Pociask, D.A., Alcorn, J.F., Riches, D.W., Dinenz, O., Janssen-Heininger, Y.M.W., Anathy, V. (2012). Influenza Induces Endoplasmic Reticulum Stress, Caspase-12–Dependent Apoptosis, and c-Jun N-Terminal Kinase–Mediated Transforming Growth Factor- β Release in Lung Epithelial Cells. *Amer J Resp Cell Molec Biol*, 46(59):573-81.
- Rossmann, J.S., Lamb, R.A. (2010). Swine-origin Influenza Virus and the 2009 Pandemic. *Amer J Resp Crit Care Med*, 181(4):295-96.
- Schouten, M., Daan de Boer, J., Van der Sluijs, K.F., Roelofs, J.J., van'tVeer, V., Levi, M., Esmon, C., van der Poll, T. (2011). Impact of Endogenous Protein C on Pulmonary Coagulation and Injury during Lethal H1N1 Influenza in Mice. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 45:789-94.
- Töpfe, L., Menk, M., Weber-Carstens, M., Spies, C., Wernecke, K.D., Uhrig, A., Lojewski, C., Jörres, A. (2014). A. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *J Crit Care*, 29: 340-46.
- Trujillo-Ramírez, N., Villagómez Ortiz, A.J., Rosas Barrientos, J.V., Reyes Méndez, R., Guzmán Gómez, R. (2011). Uso de proteína C activada en pacientes con neumonía aguda grave por influenza AH1N1 o estacional en el Servicio de Medicina Crítica. *Rev Asoc Mex Med Crit Terap Intens*, 25(4):197-205.
- Vandroux Brottet, D., Ursule, E.L., Angue, M., Jabot, J., Laurent, F., Filleuil Gauzere, B.A. (2014). New patterns of A (H1N1) pdm09 influenza in the Southern Hemisphere. *Intens Care Med*, 40:131-2. doi 10.1007/s00134-013-3143-1.
- Wang, J., Nikrad, M.P., Phang, T., Gao, B., Alford, T., Ito, Y., Edeen, K., Travanty, E.A, Kosmide, B., Hartshorn, K., Mason, R.J. (2011). Innate Immune Response to Influenza A Virus in Differentiated Human Alveolar Type II Cells. *Amer J Resp Cell Molec Biol*, 45(3): 582-91.
- Webb, S.A., Pettila, V., Seppelt, I., Bellomo, R., Bailey, M., Cooper, D.J, Cretikos, M., Davies, A.R, Finfer, S., Har-rigan, P.W., et al. (2009). The ANZIC Influenza investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 361:1925-34.
- Weinstock, D.M., Zuccotti, G. (2009). The evolution of influenza resistance and treatment. *JAMA*, 301:1066-9.
- Xu, T., Qiao, J., Zhao, L., Wang, G., The, G., Li, K., Tian, Y., Gao, M., Wang, H., Dong, C.H. (2016). Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Avian Influenza A (H5N1) Virus in Mice. *Amer J Resp Crit Care Med*, 174(9):1011-7.
- Yatmaz, S., Seow, H.J., Gualano, R.C., Xin Wong, Z., Stambas, J., Selemidis, S., Crack, P.J., Bozinovski, S., Anderson, G.P., Vlahos, R. (2013). Glutathione Peroxidase-1 Reduces Influenza A Virus-Induced Lung Inflammation. *Amer J Resp Cell Molec Biol*, 48(1):17-26. doi: 10.1165/rcmb.2011-0345OC.

Dr. José Manuel Torres Maceo y Dr. C. Armando Caballero López

Desde sus inicios, la humanidad se ha encontrado expuesta a fenómenos, eventos y procesos que han cambiado el curso de su historia; muchos de ellos de forma lamentable, los ejemplos más ilustrativos fueron las cruentas e innecesarias guerras, catástrofes naturales y temibles epidemias. Estas últimas como expresión global de enfermedades que provocaron sufrimiento humano y reacciones de pánico, desorganizando la estructura social y económica de la población afectada.

Mucho ha sido el talento y esfuerzo destinado al enfrentamiento de estas calamidades, aunque en tiempos actuales de tanto desarrollo científicotécnico, de investigaciones multicéntricas y programas de desarrollo sociales intercontinentales, las enfermedades resultan un lastre de inmensas poblaciones. En su origen se observa no solo entidades nosológicas de reciente descubrimiento, sino aquellas consideradas en algunos momentos controladas (llamadas reemergentes), como es el caso del cólera. Una vez más su conocimiento detallado, sería el mejor recurso en tan cruenta y perpetua lucha.

En Cuba han existido cuatro epidemias de cólera: las tres primeras han provocado elevado índice de fallecidos, pero ya en la cuarta (que se diseminó en varias provincias y municipios del país) debido a las medidas higiénico-sanitarias y epidemiológicas habituales, al perfeccionamiento de la atención médica, a la incorporación y participación de los intensivistas como asesores y médicos de asistencia de los casos más graves, se produjo una importante disminución de la mortalidad. Por esta razón, se ha decidido incluir este capítulo en la sección, por la ayuda que puede brindar a los médicos y sobre todo a los intensivistas, para reducir la mortalidad por el cólera en caso de un nuevo brote en el país, u ofrecer ayuda solidaria en otros países donde el cólera pueda ocurrir.

Concepto

El cólera es una enfermedad infectocontagiosa causada por la presencia del *Vibrio cholerae* en el intestino delgado. Se caracteriza por deposiciones diarreicas acuosas con presentación profusa, masiva, aguda y deshidratante, con depleción rápida de líquidos y electrolitos, intracelulares y extracelulares, y con tendencia a ser epidémica.

Antecedentes

El cólera es una afección de gran interés histórico, ya en la Biblia se hace mención de esta. Aunque existen discrepancias históricas sobre la fecha de inicio, duración y número de pandemias existentes, se han reconocido siete grandes pandemias de cólera; los escritos que se tienen

señalan a la India como país de origen y endémico durante siglos, específicamente en la región del Delta del Ganges, extendiéndose por toda Asia, Europa y hacia las Américas. En el siglo XVII existían registros de epidemias que causaron gran mortalidad.

La epidemia de cólera surgió durante el siglo XIX, fue la segunda mayor enfermedad que tuvo Europa, América y Asia después de la peste negra; se estima que murieron alrededor de 10 millones de personas. La enfermedad la provocaba una bacteria denominada *Vibrio cholerae*.

Las siete pandemias de cólera ocurridas fueron:

- Primera pandemia (1811-1825): de origen asiático, no invadió a Europa ni América.
- Segunda pandemia (1829-1850): entró a Europa en 1830; en 1831 causó 150 000 defunciones en Egipto; en 1843 produjo en España 102 500 fallecidos; invadió Italia, Inglaterra, Canadá, EE.UU., México, Guatemala, Nicaragua y Cuba; en América el primer brote de cólera se detectó en Cartagena de Indias.
- Tercera pandemia (1852-1860): atacó nuevamente el continente americano; en 1854 azotó a España, donde provocó 200 000 fallecidos y 140 000 muertes en Francia; en ese mismo año en Inglaterra, el médico John Snow, "gloria de la epidemiología mundial", descubrió la transmisión hídrica del cólera. Poco antes de la epidemia que hostigó ese año, uno de los proveedores de agua de Londres transfirió la toma que tenía en el río Támesis a un punto ubicado aguas arriba de la ciudad, donde el agua era más limpia, casualmente este hecho creó un grupo de pruebas de control que permitió al doctor Snow llevar a cabo un estudio comparativo, y encontró un denominador común entre todas las muertes por cólera: el pozo de la calle Broad. Cuando se abrió la tapa este pozo, se comprobó que su agua estaba contaminada.
- Cuarta pandemia (1863-1875): invadió casi todos los países de América y llegó a Cuba por tercera vez en 1867.
- Quinta pandemia (1881-1896): entre 1892 y 1894 se produjo la cuantiosa suma de 800 000 defunciones. Durante esta pandemia el genial médico alemán Robert Koch (1843-1910) descubrió el agente causal del cólera, el *Vibrio cholerae*.
- Sexta pandemia (1899-1923): comenzó en el subcontinente Indio y se extendió por África, Asia Menor y Europa. El *Vibrio cholerae* O1, El Tor, fue descubierto por Gotschild, en el contenido intestinal de fallecidos por cólera en el campo de cuarentena de El Tor (Sinaí, Egipto) en 1905, no afectó a Las Américas. Durante la Primera Guerra Mundial, entre los meses de julio a septiembre de 1915, el ejército austro-húngaro registró 26 000 casos con 15 000 defunciones.
- Séptima pandemia (1961): esta última pandemia apareció a partir de un foco ubicado en Célebes, Indonesia, que se extendió por el Norte hasta Corea, Taiwán y Filipinas. En 1964 afectó la India y progresivamente a Pakistán, Afganistán, Irán, Irak y Sur de la Unión Soviética. En 1970 invadió al África Occidental, donde ahora es endémico. En 1977 y 1978 hubo pequeños brotes en Japón, y por primera vez apareció el cólera en el Pacífico Meridional. En 1982 y 1983 hubo grandes brotes en las islas Truk.

Primera epidemia de cólera en Cuba

En Cuba se describió la primera epidemia hacia 1833, entró el cólera en La Habana, solo en la capital causó más de 9000 víctimas fatales, entre ellas el famoso pintor francés Juan Bautista Vermay de Beaumé (autor de los cuadros históricos del Templete) y la hija del doctor Romay. Se calcula que en el resto de la Isla el número de fallecidos se triplicó, y se estima que solo en La Habana murió el 10 % de la población. El primer caso en el país se hizo público el 25 de febrero de 1833, el licenciado Manuel José de Piedra Martínez dio a conocer su proceso de aparición y

evolución. Durante este primer azote de la enfermedad, que se extendió hasta 1837 o 1838, se publicaron muchos artículos al respecto. Se recogen 20 escritos entre folletos, tratados, novelas y hasta un poema “El cólera morbo en 1833”, de Ramón de Palma y Romay.

El primer estudio cubano sobre la enfermedad fue “Disertación sobre el cólera morbos”, escrito por el doctor Manuel Blanco Solano, pero sin dudas, el de mayor repercusión científica y que ha sido considerada una de las mejores monografías médicas cubanas del siglo XIX es *Memo-ria histórica del cólera-morbo en La Habana*, de los doctores José Agustín Encinosa de Abréu y de los Reyes Gavilán y Nicolás José Gutiérrez Hernández, publicado en la revista *Repertorio Médico Habanero* en 1842.

Segunda epidemia de cólera en Cuba

En 1850 procedente de EE. UU., volvió a entrar el cólera en Cuba debido a la suspensión de la cuarentena a los buques, lo cual provocó que la enfermedad reapareciera. El 31 de marzo de 1850 se realizó el diagnóstico del primer caso de cólera en su segunda entrada al país, y hasta el 31 de diciembre de 1854 se produjeron en La Habana 9348 casos con 6180 defunciones. En el resto del país fallecieron aproximadamente 18 000 personas, datos ofrecidos por el gran historiador médico cubano Jorge Le Roy y Cassá.

Tercera epidemia del cólera en Cuba

En 1867, cuando una vez más entró el cólera en el país, ya existía una prestigiosa organización científica, la cual fue consultada para realizar la declaración oficial de la epidemia en la Isla: la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana, institución determinante durante este periodo, fundada en 1861, de donde salieron las principales investigaciones y publicaciones sobre el tema (más de 20 en total), y se destacan los trabajos del eminente doctor Carlos J. Finlay Barrés.

En esta tercera epidemia, el doctor Ambrosio González del Valle y Cañizo (1822-1913), “padre de las estadísticas sanitarias en Cuba”, informó 5940 fallecidos. A partir de 1872, las defunciones fueron disminuyendo por año, se llegó a recoger en 10 años (1872 a 1882) 86 muertos debidos al cólera en todo el país.

Hacia el año 2012 se confirmaron brotes en la provincia Granma, Santiago de Cuba y Villa Clara. En 2013 se reportaron casos en el municipio Cerro, La Habana y nuevamente en Santiago de Cuba. Ya en el 2014, la enfermedad ha aparecido en Santa Clara, Sagüa la Grande, Encrucijada, Ranchuelo, Santo Domingo, Manicaragua, reportándose casos en las provincias de Sancti Spíritus, Cienfuegos y La Habana. El arduo desempeño de la población, aunado con la orientación y control del Ministerio de Salud Pública permitió desarrollar un programa de control y asistencia a la población, con lo que se evitaron consecuencias nefastas para el pueblo cubano, en lo referente a la mortalidad, ocasión en que los cuidados intensivos desempeñaron por primera vez, un papel protagónico en la atención a pacientes graves por esta afección.

Epidemiología y microbiología

Se calcula que, en los 69 países endémicos de cólera en África, Asia, Medio Oriente, América del Sur, América Central y el Caribe, suceden unos 4 millones de casos por cólera al año, de los cuales fallecen unos 140 000 cada año. El cólera ha continuado afectando comunidades vulnerables, donde han ocurrido terremotos, guerras, movimientos de refugiados y conflictos sociales, con el denominador común caracterizado por el consumo de aguas salobres contaminadas, ausencia de sistemas sanitarios fiables y seguros, así como existencia de elevados índices

de pobreza y condiciones sociales no apropiadas para las familias, con infraestructura higiénica no apropiada.

El *V. cholerae* es un bacilo gramnegativo, móvil debido a un flagelo polar recubierto, anaerobio facultativo, crece en temperatura de 22 a 40 °C, se estimula con NaCl y tolera hasta un pH 10. Crece con facilidad en medios comunes y fermenta la glucosa con producción de gas o sin este. Posee la enzima citocromooxidasa, característica que lo diferencia de la familia Enterobacteriaceae. Se clasifica según los determinantes de hidratos de carbono de sus antígenos somáticos O de lipopolisacáridos.

Se han identificado unos 200 serogrupos; se dividen en los que se aglutinan en el antisuero frente al antígeno del grupo O1 (*V. cholerae* O1) y los que no lo hacen (*V. cholerae* no O1). Aunque algunas cepas de *V. cholerae* no O1 causan brotes esporádicos de diarrea, el serogrupo O1 era hasta la aparición del serogrupo O139, la causa exclusiva del cólera epidémico. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1: el clásico y el El Tor, cada uno de los cuales se subdivide en tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba*, *Ogawa* e *Hikojima*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y los ríos salobres. El principal reservorio es el hombre, algunas observaciones en EE. UU. y Australia sugieren la presencia de reservorios en el ambiente, al parecer con la participación de copépodos u otra clase de zooplancton de aguas salobres o estuarios.

Los humanos se infectan de forma accidental, pero una vez infectados pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas representa la vía más común de adquisición de *V. cholerae*. El consumo de alimentos contaminados en el domicilio, restaurantes o en puestos ambulantes también contribuye a su propagación. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos.

En regiones endémicas, el cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando ha invadido recientemente a un grupo de población, afecta niños y adultos por igual. Los niños menores de dos años de edad tienen menos posibilidades de presentar cólera grave que los niños mayores, lo cual tal vez se deba a la inmunización pasiva adquirida de la leche materna. En las zonas endémicas, la enfermedad es más común en los meses de verano y de otoño. Por razones inexplicables, la susceptibilidad al cólera está sujeta a la influencia importante del grupo sanguíneo ABO; las personas con tipo sanguíneo O son las que corren mayor riesgo, en tanto que aquellas con tipo sanguíneo AB son las que tienen menos riesgo.

Patogenia

El cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea acuosa característica se debe a la acción de la toxina del cólera, potente enterotoxina proteínica elaborada por el microorganismo en el intestino delgado. Para que *V. cholerae* pueda colonizar el intestino delgado y producir toxina del cólera, primero debe reconocer, hacer frente y atravesar diversos medios hostiles. El primero de ellos es el medio ácido del estómago, *V. cholerae* depende en parte de que el inóculo sea de gran tamaño ($>10^8$ organismos) para que algunos microorganismos puedan eludir los efectos bactericidas de la acidez gástrica. Si resulta eficaz, *V. cholerae* debe atravesar a continuación la capa mucosa de la porción superior del intestino delgado; la quimiotaxis, la movilidad y un conjunto de proteasas permiten que este microorganismo atraviese el gel que recubre el epitelio intestinal.

La fimbria corregulada por toxina (TCP, siglas en inglés), llamada así porque su síntesis se regula en paralelo con la de la toxina del cólera, es esencial para la colonización intestinal por *V. cholerae*. La toxina del cólera, TCP y otros factores de virulencia diversos, se regulan de manera coordinada por ToxR. Esta proteína modula la expresión de los genes de virulencia como respuesta a señales ambientales, mediante una cascada de proteínas reguladoras, al llegar al intestino delgado la toxina del cólera es endocitada por las células epiteliales, alterando los canales electrolíticos y provocando una pérdida de líquido intestinal abundante en sodio, bicarbonato, sodio y potasio, con las consecuencias que implican y la imperiosa necesidad de reponer estas pérdidas en el menor tiempo posible. La virulencia de *V. cholerae* se controla por fenómenos de regulación adicionales, entre ellos el número de elementos en la población bacteriana (fenómeno denominado percepción de *quorum*).

Una vez que se ha establecido en el intestino delgado del ser humano, el microorganismo produce la toxina del cólera, que se compone de una mitad enzimática monomérica (subunidad A) y de otra mitad de unión pentamérica (subunidad B). El pentámero B se une al gangliósido GM1, un receptor glucolípido de la superficie de las células epiteliales para la toxina, y esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada (A) transfiere de una manera irreversible la ADP-ribosa desde el dinucleótido de nicotinamida y adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la ciclasa de adenilato la cual se une a trifosfato de guanosina (GTP). La proteína G ribosilada por difosfato de adenosina (ADP) regula el aumento de la actividad de la ciclasa de adenilato, el resultado es la acumulación intracelular de niveles altos de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico.

Por su parte, el AMP cíclico inhibe el sistema de entrada de sodio a las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo que determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve de forma pasiva para mantener la osmolalidad, se acumula un líquido isotónico en la luz intestinal. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea acuosa. Si no se reponen de manera suficiente los líquidos y electrólitos perdidos, aparece el *shock* (como causa de la deshidratación tan profunda) y la acidosis por la pérdida de bicarbonato.

Aunque la alteración de la vía de la ciclasa de adenilato es el principal mecanismo por el que la toxina del cólera causa un exceso de secreción de líquidos, no es el único mecanismo que interviene. Cada vez es mayor el número de pruebas que indica que la toxina del cólera también potencia la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores de histamina nerviosos.

Los genes que codifican la toxina del cólera (ctxAB) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTXO. El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización intestinal. Como ctxAB forma parte de un elemento genético móvil (CTXO), la transferencia horizontal del fago puede ser la causa de la aparición de nuevos serogrupos toxigénicos de *V. cholerae*.

Existe otra serie de genes importantes para la patogenicidad de *V. cholerae*, como los genes que codifican la biosíntesis de TCP, los que codifican los factores accesorios de colonización y los que regulan la expresión de los factores de virulencia, que están agrupados en uno o dos cromosomas de *V. cholerae*. Estos grupos de genes de la virulencia se denominan islas de patogenicidad de *V. cholerae*. En otros patógenos bacterianos también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal.

Vibrio cholerae 0139 Bengala guarda gran semejanza con las cepas O1 El Tor de la séptima pandemia, y al parecer ha surgido a partir de ellas por transferencia génica horizontal.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de horas a 5 días, según el tamaño del inóculo y de la acidez gástrica. Es característica en su cuadro clínico la diarrea grave, no obstante, la expresión clínica puede evolucionar de forma asintomática, donde el paciente actúa como portador, así como formas leves, manifestado por síndrome diarreico súbito que simula cualquier diarrea de otra causa, incluso una gastroenteritis coleriforme con sensación de plenitud gástrica, anorexia, borborismo, diarreas con algo de moco, algún dolor cólico mesogástrico, vómitos, cefalea y fiebre no muy elevada; la evolución es favorable y el proceso cura en un periodo de 2 a 4 días. Además de la temible forma grave con deshidratación severa, se debe considerar un grupo de pacientes con riesgo que pueden presentar complicaciones graves como mayores de 60 años, diabéticos descompensados, inmunosuprimidos, cardiópatas, nefrópatas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embarazadas fundamentalmente en el tercer trimestre, puérperas, desnutridos, dementes, hepatopatías, alcohólicos, pacientes con anacloridria gástrica y grupo sanguíneo O.

Es lógico suponer que la forma grave de la enfermedad se caracteriza por la agudeza y severidad de los síntomas, aparece de forma brusca diarreas acuosas, con deposiciones típicamente poco dolorosas y muy abundantes que pueden alcanzar entre 500 y 1000 mL/h (en nuestra experiencia hasta 2000 mL/h), sin tenesmo, con característico aspecto de agua de arroz (sobre todo al inicio de los síntomas) y olor a pescado. Pueden presentarse vómitos no precedidos de náuseas, abundantes, acuosos y alcalinos, después de las diarreas; todo ello produce en horas grave deshidratación con oliguria y calambres musculares, que pone en peligro la vida del paciente. Al inicio aparece sed intensa e intranquilidad, para evolucionar hacia la apatía y *shock*, hasta culminar en coma, lo más significativo de este periodo resulta la rapidez con la cual el paciente evoluciona de un estado de gravedad a otro, en ocasiones, el evento determinante se limita a una deposición voluminosa, por lo que se debe considerar en cada evaluación los signos de alarma:

- Trastornos de la conciencia o conducta.
- Polipnea mayor que 30 r.p.m.
- Taquicardia mayor que 100 latidos/min.
- Oligoanuria (ritmo de diuresis menor que 20 mL/h o 0,5 mL/kg/h).
- Hipotensión arterial (TAM menor que 65 mmHg o TAS menor que 100 mmHg o disminución de 40 mmHg de la presión arterial basal en hipertensos).
- Crepitantes pulmonares (edema pulmonar).
- Acidosis metabólica grave (bicarbonato menor que 9 mEq/L).
- Hiperpotasemia o hipopotasemia severas (menor que 3,5 o mayor que 6,0 mEq/L).
- Infección nosocomial con elementos de gravedad.
- Aparición de dolor o distensión abdominal.

La fiebre solo aparece en el 5 % de los casos. En la exploración destaca gran postración, hipotensión con pulso débil, hundimiento de ojos, nariz afilada, pómulos salientes y los signos de deshidratación cutánea (manos de lavandera), así como taquipnea. El abdomen se hace blando y excavado y casi nunca es doloroso a la palpación. La conciencia está conservada, a pesar del cuadro grave, hasta los estadios finales.

Las complicaciones que pueden aparecer se asocian a un tratamiento insuficiente o inadecuado: insuficiencia renal aguda prerrenal que llega a necrosis tubular aguda, hipopotasemia, calambres musculares por desequilibrios electrolíticos, hipoglucemia de distintos grados de gravedad, hiperfosfatemia causada por la acidosis láctica, hipercalcemia e hipermagnesemia en general asintomáticas, pero pueden provocar cuadros de tetania. El desequilibrio hidroelectrolítico constituye la principal causa de muerte. En este servicio durante la asistencia a estos tipos de paciente se hizo notable la existencia de tromboembolismo pulmonar en paciente

con riesgo a dicha entidad, a pesar del estado de hidratación adecuado y en franca fase de recuperación.

En la edad pediátrica las manifestaciones son similares, pero más frecuentes la fiebre, la alteración del nivel de conciencia, las convulsiones y la hipoglucemia. En las mujeres gestantes el cuadro es más grave y con peor pronóstico, sobre todo al final de la gestación; aunque la literatura refiere que en la mitad de los casos se producen abortos o partos prematuros debidos a la hipoperfusión placentaria, como consecuencia del *shock*, este no fue el comportamiento en nuestro medio.

También en los ancianos hay mayor número de complicaciones, entre las que destacan la insuficiencia renal aguda, la acidosis metabólica y el edema pulmonar. Se debe ser muy cuidadoso con la hidratación y la corrección de los desequilibrios electrolíticos en estos pacientes.

En raras ocasiones, el cólera evoluciona de forma atípica con la aparición de un íleo intestinal, en cuya luz se acumula el agua y los electrólitos, sin exteriorización en forma de diarrea, es el llamado “cólera seco”. La deshidratación es igual de rápida e intensa, pero es más difícil calcular las pérdidas, lo que dificulta el tratamiento, en esta experiencia solo observada en pacientes ancianos, con estado general deprimado previo a la enfermedad diarreaica.

Diagnóstico

El diagnóstico de diarrea aguda provocado por el *Vibrio cholera* es eminentemente clínico según las manifestaciones clínicas antes estudiadas, aunque para hacer el diagnóstico de confirmación del cólera, la “regla de oro” es el aislamiento de la bacteria en cultivo de heces en medios especiales y uso de la reacción en cadena de la polimerasa. Este método es poco práctico para ser aplicado en el diagnóstico rápido durante un brote epidémico de la enfermedad, por ser costoso y demorado. Los *test* de diagnóstico rápido para el cólera han llamado la atención de los investigadores y se han buscado los mejores entre más de 12 experimentados y usados, por ser baratos, fáciles de emplear, rápidos en confirmar el caso de cólera, y eficientes para la vigilancia de la epidemia; solo es necesario tomar una muestra de heces provenientes del recto.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la diarrea acuosa, si se sospecha como causa el *Vibrio cholera*, deben tenerse en cuenta la zona endémica, existencia de brote de la enfermedad, viaje recientes a zonas endémicas y la historia de la enfermedad; si la clínica y el laboratorio no apoyan el diagnóstico de cólera, debe considerarse que la mayoría de las diarreas agudas son infecciosas, predominando las causas virales (Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Astrovirus etc.), las causas bacterianas predominantes son *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* y cepas de *Escherichia coli* y entre las causadas por protozoos: *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cyclospora* y *Entamoeba*.

Exámenes complementarios

Una de las características de esta enfermedad es su comportamiento epidémico, por lo que independiente del sitio y tipo de asistencia brindada se debe considerar la confirmación del *V. cholerae* en las heces, solicitándose específicamente este microorganismo. En manos expertas se puede detectar de modo directo con el microscopio de campo oscuro, en las preparaciones en fresco de heces recientes y puede precisarse el serotipo por inmunización con antisueros específicos.

El aislamiento de laboratorio requiere la utilización de un medio selectivo, el mejor es el agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS), donde el microorganismo crece formando

colonias planas amarillas. Si se produce un retraso en el procesamiento de la muestra, debe inocularse también medio de transporte de Carey-Blair o medio alcalino enriquecido con agua de peptona. Todos los vibriones son oxidasopositivos.

La utilidad de los coprocultivos para el diagnóstico de la infección por *V. cholerae* disminuye al final de la enfermedad, o cuando se inicia un tratamiento antibacteriano eficaz. Se han desarrollado instrumentos diagnósticos basados en anticuerpos monoclonales y métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa sobre bandas de ADN para *V. cholerae* O1 y O139.

Los resultados de la analítica guardarán relación con el grado de deshidratación y estado de la volemia plasmática efectiva. La pérdida de líquido se expresa por elevación de la glucemia, el hematócrito y las proteínas plasmáticas. El ionograma expresará en mayor o menor medida la disminución de valores de sodio, cloro, bicarbonato y potasio, este último puede estar en ocasiones normal e incluso elevado, relacionado con el grado de acidosis asociada, además de aumento de calcio y magnesio sérico.

En la hemogasometría, al aumentar la gravedad del cuadro se manifestará acidosis metabólica con aumento del anión *gap*, secundaria a las pérdidas de bicarbonato por heces y a la acidosis láctica, como consecuencia de la hipoperfusión celular y el metabolismo anaerobio, la misma, persistente y de difícil control terapéutico. En estadios de hipovolemia grave hay aumento de los productos nitrogenados, secundario a la insuficiencia renal aguda.

Otros exámenes complementarios que se deben realizar, estarán relacionados con la comorbilidad de los pacientes y las complicaciones presentadas.

Tratamiento

La mayoría de los autores al hacer referencia a la terapéutica, coinciden en lo simple de su aplicación, tal vez basados en un postulado formulado por Robert Lewins en 1832, al describir los efectos de la administración intravenosa de una solución salina alcalinizada para tratar pacientes durante la pandemia de cólera: la cantidad necesaria a ser inyectada probablemente, dependerá de la cantidad de líquido perdido. El objetivo es restablecer el estado normal del paciente en lo que respecta a la cantidad de sangre circulante en los vasos.

A pesar de lo pertinente de esta observación, la experiencia ha demostrado que este principio debe ser precedido por una detección precoz de los casos y una evaluación individualizada y continua. Para lograr estos objetivos, no solo es necesaria la existencia de personal entrenado en el reconocimiento y asistencia del paciente afectado por cólera, se requiere también un programa de implicación multisectorial, infraestructura sanitaria organizada y protocolos de actuación, que satisfagan las necesidades de una población determinada. Nunca se insistirá suficientemente en la necesidad de minimizar el factor tiempo, en relación con asistencia médica de los pacientes con cólera. El Ministerio de Salud Pública de Cuba ha instrumentado un protocolo de asistencia médica de probada eficacia.

Teniendo en cuenta los objetivos del texto, solo se hace referencia al tratamiento del paciente grave. Es fundamental en aras de un uso racional de recursos humanos, materiales y optimización de la atención, seleccionar de forma adecuada los pacientes tributarios de ingreso en unidades de cuidados intensivos. Los criterios aceptados por consenso, implican pacientes con algunas de las situaciones siguientes:

- Deshidratación severa.
- *Shock* hipovolémico mantenido.
- Necesidad de apoyo con aminas vasoactivas.
- Necesidad de monitoreo hemodinámico.
- Insuficiencia renal aguda oligoanúrica con requerimientos de hemodiálisis o sin ella.

- Insuficiencia respiratoria aguda o cardiaca.
- Acidosis metabólica severa.
- Sepsis grave u otras complicaciones graves diagnosticadas.
- Materna con cualquier grado de deshidratación.
- Pacientes con comorbilidades descompensadas.
- Trastornos electrolíticos severos (hipopotasemia y disnatremias).

Una vez admitidos, se impone la evaluación exhaustiva del paciente, la cual tendrá la periodicidad de una hora, considerándose en cada ocasión: estado de las mucosas, intensidad de la sed, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, pulso, nivel de conciencia, presión venosa central cada 4 a 6 h, diuresis horaria por sonda vesical, balance hídrico parciales cada 4 h y diario, nivel de creatinina, electrolitos, gasometría y presencia de complicaciones. La vigilancia debe incluir monitorización cardiaca y pulsoximetría continuas. Características, cantidad y volumen de las deposiciones y vómitos; ante la presencia de vómitos no se debe diferir innecesariamente el uso de sonda nasogástrica.

El tratamiento inicial obedece a la rehidratación del paciente, aunque siempre debe considerarse la hidratación oral, por razones obvias, esta no constituirá una prioridad en el paciente grave.

Las sales de rehidratación oral (SRO) se emplearon por primera vez en 1964 por el capitán médico naval Robert Phillips, para tratar dos casos de cólera; hoy continúa su uso en el tratamiento de cualquier tipo de diarrea infecciosa aguda para evitar la hipovolemia y las consecuencias que esta puede provocar, por tal motivo su utilización no está contraindicada en el cólera grave, siempre y cuando la vía oral este expedita para su uso. Antes de emplear las sales de rehidratación oral, la mortalidad en el cólera era alrededor del 50 %, y después de su uso rutinario en los brotes epidémicos de cólera, esta se ha reducido entre el 97 y el 99 %.

Los constituyentes de las sales de rehidratación oral han sido estudiados y modificados desde su aparición, hoy día existen varios tipos de ellas. Se conoce que la glucosa puede aumentar la producción de toxina colérica, que es la principal causa de los síntomas graves de la enfermedad, pero también su uso puede aumentar la absorción de Na y resolver el problema provocado por el incremento de la toxina colérica, razón por la cual en Cuba se prefiere utilizar sales de rehidratación oral con baja osmolaridad, asociada a glucosa y electrolitos orales, todo mezclado en un polvo que viene en sobres de 20,5 g y que se disuelven en un litro de agua previamente hervida. La composición del sobre es la siguiente: glucosa anhidra (13,50 g), cloruro de potasio (1,50 g), cloruro de sodio (2,60 g), citrato trisódico deshidratado (2,90 g), que en su conjunto representan 74 mEq/L de Na, 20 mEq/L de K, 65 mEq/L de Cl, 30 mEq/L de citratos y 75 mmol/L de glucosa. Estos sobres reciben el nombre de Hydrasor F y provienen de México.

En 2014, Khun recomendó que las sales de rehidratación oral a partir de agua de arroz o con almidones podían (a pesar de que estas sales no aumentan tanto la absorción intestinal de Na como la clásica antes comentada) ser capaces de reducir el volumen de las heces en el 36 % en los casos de diarreas acuosas por cólera. También se ha señalado que las sales de rehidratación oral basadas en almidones son resistentes a la degradación metabólica en el intestino delgado, porque permanecen más tiempo en él que la glucosa, razón por la cual no producirá un aumento significativo de la toxina colérica. Este tipo de sales tiene además la ventaja adicional de estimular la síntesis de aminoácidos de cadena corta, los cuales disminuyen la diarrea, activando la retención iónica por las células epiteliales colónicas, y pueden convertirse en el futuro en las sales de rehidratación oral preferidas para disminuir el volumen de las diarreas en el cólera.

De forma general para la reanimación parenteral se recomiendan las soluciones de ringer lactato, ya que contribuye a disminuir la acidosis, por efecto amortiguador del lactato y permite corrección electrolítica más rápida. En situaciones de emergencia cuando no se disponga de rin-

ger lactato, indicar solución salina fisiológica, con el inconveniente de no contar con los atributos de la primera, por lo que su uso se debe discontinuar lo antes posible. Es inaceptable el uso de dextrosa al 5 % para hidratación.

La velocidad inicial de hidratación inicial recomendada es de 30 mL/kg de peso en los primeros 30 min y repetir en los siguientes 30 min, si la situación clínica del paciente lo amerita. Si es necesario, la cantidad de fluidos puede aumentar, en ocasiones hasta 100 mL/kg/h, bajo estrecha vigilancia e incluso administrar 200 mL/kg o más de cristaloides intravenosos en las primeras horas de tratamiento. El esquema de hidratación siempre será individualizado. Después de las primeras 4 h, y lograda la estabilización, iniciar la fase de mantenimiento con la administración de 100 mL/kg o 3000-3200 mL/m² de superficie corporal, tomando en cuenta las pérdidas insensibles, vómitos y diarreas y la hemodinámica del paciente, aumentando o disminuyendo el ritmo de la infusión. Este sería el mejor momento para evaluar el uso alternativo de la rehidratación oral, con sales de rehidratación oral a razón de 1 a 1,5 veces de las deposiciones. En general se recomienda la hidratación como se muestra en la figura 178.1.

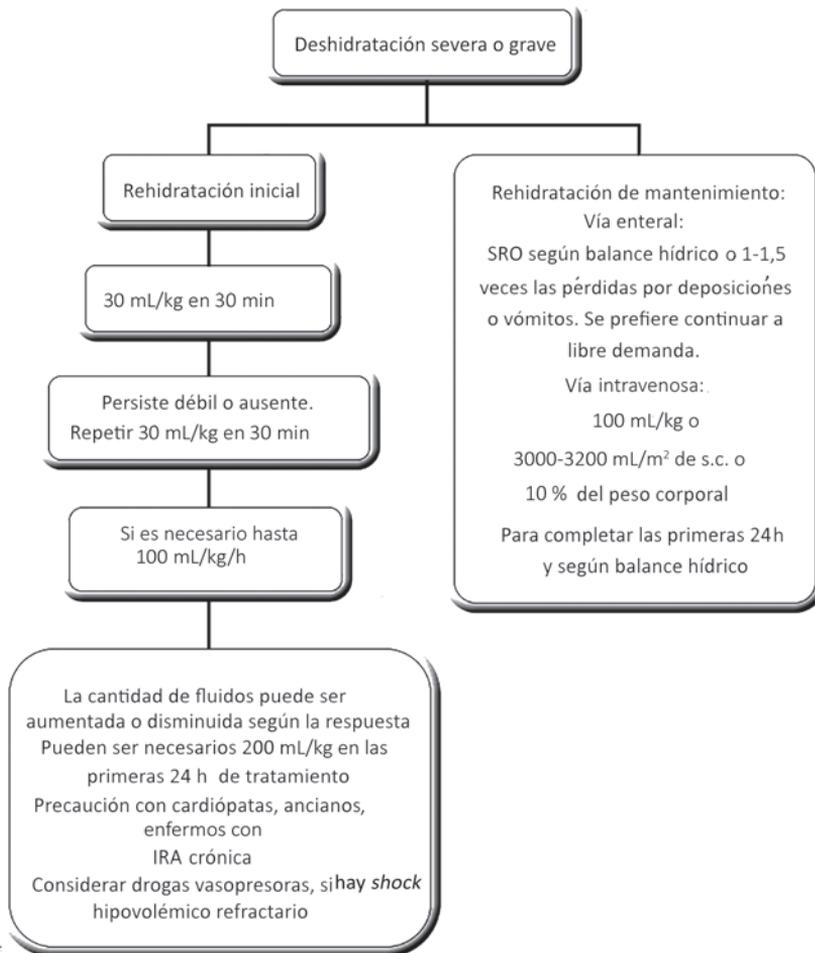


Fig. 178.1. Algoritmo para la rehidratación intravenosa.

Junto con la reposición hídrica debe realizarse la corrección electrolítica, según las necesidades y pérdidas detectadas en el ionograma, tratamiento que no difiere del indicado en las depleciones de otros orígenes. Especial atención se le debe brindar a las alteraciones de los gases arteriales, específicamente a la acidosis metabólica, dada su gravedad y persistencia; su tratamiento con pH igual o menor que 7,20, con todas las precauciones para ser utilizado donde predomina el uso de oxigenoterapia y la valoración de las cifras de potasio, calculando el bicarbonato según fórmula de Astrup-Mellemgard.

Se sugiere profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Heparina sódica 1 mL s.c. cada 12 u 8 h o fraxiparina 30 mg diario u otra heparina de bajo peso molecular en paciente con evidentes factores de riesgo o hemoconcentrados.

El seguimiento incluye hemograma completo, urea, creatinina, rayos X de tórax y electrocardiograma cada día, si es preciso, así como glucemia cada 8 h, ionograma y gasometría, cada vez que se considere necesario. Además de perfil hepático, proteínas totales y albúmina según criterio. Evaluar otros complementarios según la evolución o sospechas de complicaciones. Indicar hemocultivos u otros cultivos si se sospecha de infección nosocomial sobreañadida. Aunque se considera una enfermedad de evolución autolimitada, muchos autores recomiendan el tratamiento antimicrobiano, fundamentalmente en estadios iniciales, porque contribuye a disminuir la duración e intensidad de las deposiciones diarreicas. Su indicación se muestra en la tabla 178.1.

Tabla 178.1. Indicaciones de antibióticos de primera y segunda línea en el cólera en adulto y embarazada

Paciente	Primera línea	Segunda línea
Adulto (no embarazada)	Doxiciclina T: 300 mg dosis única	Tetraciclina: 500 mg cada 6 h durante 3 días Azitromicina: 500 mg, 1 g, dosis única Eritromicina: 500 mg cada 6 h durante 3 días Ciprofloxacina: 200 mg i.v. 2 frascos cada 12 h durante 3 días, <i>si existen vómitos</i>
Embarazadas	Azitromicina 1 g, dosis única	Eritromicina: 500 mg cada 6 h durante 3 días

Cuando la instauración del tratamiento y el seguimiento se realizan de forma adecuada, la evolución suele ser satisfactoria. Se requiere para el alta de la unidad de cuidados intensivos los criterios siguientes:

- Buen estado de hidratación.
- Ingestión espontánea de líquidos y alimentos.
- Más de 12 h sin diarreas o consistencia pastosas.
- Diuresis mayor que 0,5 mL/kg/h.
- Ausencia de complicaciones.

Se han empleado varias vacunas orales contra el cólera en zonas endémicas, como parte del control de los brotes y para viajeros hacia zonas endémicas, con una efectividad que no llega al 100 %, su duración es variable y no larga, el seguimiento y uso de estas vacunas corresponde más a los epidemiólogos que a los intensivistas.

Prevenir la colonización mediante el uso de probióticos puede ser una idea prometedora en el tratamiento de las infecciones intestinales por *Vibrio cholera*, ya que es bien conocido que las toxinas liberadas por este virus, dentro del microbioma intestinal, modulan las células del huésped y facilitan la colonización. La investigación y resultados futuros del uso de probióticos con *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Bifidobacterium longum*, *Lactococcus lactis*, y fecal *Lactobacilli*

pueden contribuir a hacer *más efectivo* el tratamiento del cólera y aumentar la eficacia de los antibióticos.

Se ha estado probando en Europa Occidental y Rusia la eficacia de la terapia con bacteriófagos líticos para tratar infecciones resistentes a los antibióticos, pero se necesitan más investigaciones para avanzar hacia estudios en humanos que demuestren el futuro de la terapia fágica en el cólera.

Atención al caso materno con cólera

La conducta que se debe seguir en gestantes y puérperas consideradas casos sospechosos o confirmados de cólera se describe a continuación.

Servicio de urgencia:

- Ingreso en cuidados intensivos emergentes para estabilizar (si la paciente se encuentra inestable) e ingreso en cuidados intensivos.
- Evaluación del estado de hidratación según la clínica:
 - Hidratada: estado de conciencia normal, ojos normales, lengua húmeda, sin sed, pliegue cutáneo de recuperación inmediata.
 - Deshidratación leve o moderada: intranquilidad, irritabilidad, ojos hundidos, lengua seca, sed, la paciente bebe ávidamente, pliegue cutáneo de recuperación lenta.
 - Deshidratación grave: hipotónica, letárgica, inconsciente o comatosa, ojos hundidos, lengua muy seca, es incapaz de beber, pulso radial débil o ausente, pliegue cutáneo de recuperación lenta, más de 5 min.

Clasificación. Depende de los signos de la evaluación del estado de hidratación según la clínica:

- No presenta signos de deshidratación.
- Si presenta dos o más signos de la deshidratación leve o moderada.
- Si presenta dos o más signos de la deshidratación grave. El estado de coma indica *shock* hipovolémico.

Tratamiento. Basado en tres tipos de plan:

- Seguir el tratamiento del plan A.
- Pesar la paciente y seguir el tratamiento del plan B.
- Pesar la paciente y seguir con urgencia el tratamiento del plan C.

El plan A de tratamiento se aplica cuando el paciente no presenta deshidratación:

- Aumentar la administración de agua hervida.
- Continuar la alimentación de la paciente.
- Administrar sales de rehidratación oral, toda la cantidad que desee (4 L/día).
- Si presenta vómitos, esperar 10 min y comenzar con sorbos pequeños hasta tolerarlas.
- Continuar con líquidos hasta que ceda la diarrea.
- Tratamiento antibiótico según esquema aprobado.

El plan B de tratamiento se aplica en los casos de deshidratación leve o moderada:

- Administrar sales de rehidratación oral 800 mL/h durante un periodo de 4 h.
- Si presenta vómitos, esperar 10 min y comenzar con sorbos pequeños hasta tolerarlo.
- Tratamiento antibiótico según esquema aprobado.
- Cada hora:
 - Evaluar cambios en el estado del paciente (pulso, frecuencia cardiaca, tensión arterial, diuresis).
 - Si presenta vómitos frecuentes, evaluar el plan de la deshidratación severa.
- Después de 4 h:

- Evaluar el estado de la paciente según la evolución y ajustar el tratamiento acorde con la clasificación clínica del estado de hidratación.
- Incorporar alimentos y otros líquidos.
- Registrar entrada y salida de líquidos para ajustar su administración.

El plan C de tratamiento se aplica cuando existe deshidratación grave. Es una urgencia médica que requiere la administración rápida de fluidos por vía intravenosa:

- Canalizar dos venas periféricas con catéter 16G o 18G al inicio, luego canalizar vena profunda para medir presión venosa central.
- Si la gestante puede beber, se le administran sales de rehidratación oral o por sonda nasogástrica a razón de 800 a 1000 mL/h. Si la paciente presenta vómitos, disminuir el ritmo de infusión.
- Por vía i.v. se administran 150 mL/kg/h de ringer lactato y, si no hay disponibilidad de este, se usa solución salina fisiológica al 0,9 %. No utilizar dextrosa.
- Ringer lactato 150 mL/kg/24 h según la edad gestacional, con precaución en el último trimestre:
 - Primera hora: 50 mL/kg.
 - Segunda hora: 25 mL/kg.
 - Tercera hora: 25 mL/kg.
- Evaluación horaria las primeras 5 h, más tarde, según la evolución del estado de hidratación.

En caso de *shock*, administrar ringer lactato a 30 mL/kg en 30 min; si el pulso radial permanece débil o no detectable, se aumenta la velocidad de infusión y se continúa con 70 mL/kg, pero en situaciones extraordinarias llegar hasta 100 mL/kg/h, se inicia lo antes posible la administración de sales de rehidratación oral.

Tratamiento con antibióticos

En caso de no poder utilizar la vía oral, se administra ciprofloxacino 200 mg i.v. cada 12 h hasta completar 1 g en las púerperas.

Para emitir el criterio de alta de cuidados intensivos se consideran:

- Buen estado de hidratación.
- Ingestión espontánea de líquidos y alimentos.
- Más de 12 h sin diarreas o consistencia pastosas.
- Diuresis adecuada.
- Concluido el tratamiento de los antimicrobianos.
- Ausencia de complicaciones.

La conducta obstétrica que se debe seguir es la siguiente:

- Valoración por obstetricia al ingreso y ante cualquier cambio obstétrico.
- No es necesaria la interrupción de la gestación.
- Se mantendrá la observación del bienestar del binomio materno/fetal como de costumbre. Dado que la deshidratación en estos casos es, generalmente, reversible de forma rápida; como consecuencia se priorizará la atención al bienestar materno.

Experiencias regionales

La Dirección Provincial de Salud y de Epidemiología en Santa Clara escogió al Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro de la misma ciudad para ingresar los casos graves de *cólera*, *provenientes de* sus policlínicos y de la provincia; donde se les realizaron las pruebas y *test* diagnóstico para su confirmación. Estos casos se recibieron en un cuerpo de guardia especialmente habilitado para la atención inicial, diagnóstico y tratamiento del *cólera*, así como una

sala con todas las condiciones de atención para las 24 h del día y disponibilidad de ampliación, con equipos integrados por clínicos y médicos de otras especialidades, preparados para tratar esta entidad. Además, se prepararon camas en las unidades de cuidados intensivos del hospital para atender los casos más graves.

Como resultado de los primeros días de atención, con un saldo de 11 fallecimientos, fue necesario establecer modificaciones funcionales de trabajo que consistieron en:

- Organizar una reunión diaria con los participantes y objetivos siguientes:
 - Representantes asignados por su nivel de preparación técnica, administrativa y epidemiológica de la Dirección del hospital y de la Dirección de Epidemiología.
 - Dos intensivistas designados por su nivel de preparación científica y conocimiento de la enfermedad de la terapia intensiva e intermedia.
 - Jefes de salas convencionales de hospitalización del cólera y del cuerpo de guardia asignado para tratar el cólera.
 - Microbiólogo responsable del diagnóstico de laboratorio del cólera.

Los objetivos de esta reunión fueron: discutir científica y pormenorizadamente todos los casos de cólera grave ingresados en las salas del hospital, incluso los ingresados en Terapia Intensiva e Intermedia; tomar de forma colectiva las medidas necesarias para revertir o mejorar la situación clínica; informar los resultados de Laboratorio de Microbiología del día anterior; dar a conocer los casos nuevos vistos en el Cuerpo de Guardia y decidir las altas que se daban ese día, ante la propuesta de los jefes de sala de ingreso y, por último, analizar el cumplimiento de las medidas epidemiológicas establecidas en la institución. El análisis, la dirección y desarrollo de estos puntos fueron guiados por representantes de la dirección (casos nuevos, altas, problemas materiales y funcionales), representante de epidemiología (análisis del cumplimiento de las medidas epidemiológicas), representante de microbiología (resultados de laboratorio y cantidad de pacientes con sospecha de cólera sin realizar el test de laboratorio establecido o sus variantes y causas), representante principal de la terapia intensiva (dirigía la reunión de análisis colectivo de cada paciente grave, determinando si las conductas tomadas fueron correctas, si hubo errores, cuáles fueron estos y cómo enmendarlos, definir en colectivo las nuevas medidas que se debían tomar en cada paciente y determinar los avances en la evolución del paciente y cuáles fueron sus causas).

Todos estos puntos analizados en la reunión diaria se caracterizaron por el nivel elevado de actualización y científicotécnico, elevado nivel de crítica y autocrítica científica, con la consideración del resultado que se estaba obteniendo en cada análisis.

Con el establecimiento de estas reuniones, se eliminaron los fallecimientos en el hospital, aunque continuaron los pacientes graves, disminuyeron los errores y mejoraron de manera ostensible los resultados. Con la dedicación de los participantes, responsables y el trabajo colectivo se puso fin al brote de cólera existente.

Bibliografía

- Aguiar Cruz, F. (1993). Consideraciones clinicoepidemiológicas sobre el cólera. *Rev Cubana Salud Pub*, 19(1):18-22.
- Alam, N.H., Yunus, M., Faruque, A.S., Gyr, N., Sattar, S., Parvin, S., et al. (2006). Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolarity oral rehydration solution. *JAMA*, 296: 567.
- Ali, M., Nelson, A.R., López, A.L., Sack, D.A. (2015). Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9:e0003832.
- Balakrishnan, V.S. (2017). Cholera in Yemen. *Lancet Infect Dis*, 17(7):700-701. Recuperado de: 10.1016/S1473-3099(17)30352-3
- Beldarrain Chaplé, E., Finlay y Barrés, C.J. (1833-1915). (2005). En la medicina cubana. *Bol Mex Hist Fil Med*, 81(2):46-9.

- Brian, Y., Christopher, M. (2019). Combating Cholera. *Faculty Rev*, 88(4):589. doi: 10.12688/f1000research.18093.1
- Butler, T. (2017). Treatment of severe cholera: a review of strategies to reduce stool output and volumes of rehydration fluid. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 111(5):204-210. 10.1093/trstmh/trx041
- Butterton, J.R. (2010). Approach to the patient with *Vibrio cholerae* infection. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed Nov. 19.
- Das, B., Pazhani, G., Sarkar, A., Mukhopadhyay, A., Nair, G.B., Ramamurthy, T. (2016). Molecular evolution and functional divergence of *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Infect Dis*, 29(5):520-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000306.
- Delgado García, G. (1993). El cólera morbo asiático en Cuba. Apuntes históricos y bibliográficos. *Cuad Hist Sal Pub*, 78.
- Farmer, P., Almazor, C.P., Bahnsen, E.T., Barry, D., Bazile, J., Bloom, B.R., et al. (2011). Meeting Cholera's Challenge to Haiti and the World: A Joint Statement on Cholera Prevention and Care. *PLoS Negl Trop Dis*, 5(5):e1145.
- Harris, J.B. (2018). Cholera: Immunity and Prospects in Vaccine Development. *J Infect Dis*, 218(suppl 3):S141-S146. Doi 10.1093/infdis/jiy414
- Jutla, A., Akanda, A., Griffiths, J., Colwell, R., Islam, S. (2011). Warming Oceans, Phytoplankton and River Discharge: Implications for Cholera Outbreaks. *Am J Trop Med Hyg*, 85(2): 303-8.
- Kaur, S., Sharma, P., Kalia, N., et al. (2018). Anti-biofilm Properties of the Fecal Probiotic Lactobacilli Against *Vibrio* spp. *Front Cell Infect Microbiol*, 8:120. Recuperado de: 10.3389/fcimb.2018.00120
- Lekshmi, N., Joseph, I., Ramamurthy, T., et al. (2018). Changing facades of *Vibrio cholerae*: An enigma in the epidemiology of cholera. *Indian J Med Res*, 147(2):133-41. Recuperado de: 10.4103/ijmr.IJMR_280_17
- López Espinosa, J.A. (2010). Abril 20 de 1833. Presentación del manifiesto sobre la primera epidemia de cólera en La Habana. Universidad virtual de Salud. Cuba [citado 18 Ago 2010]. Recuperado de: <http://www.uvs.sld.cu/humanidades>.
- Mao, N., Cubillos-Ruiz, A., Cameron, D.E., et al. (2018). Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Sci Transl Med*, 10(445):eaao2586. Recuperado de: 10.1126/scitranslmed.aao2586
- Menon, M.P., et al. (2008). *Vibrio cholerae* (Cholera). In: Long SS, et al. (eds). Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone Elsevier, 844.
- Rabaan, A.A. (2019). Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. *Front Med*, 13(2):213-228. Recuperado de: 10.1007/s11684-018-0631-2
- Ramamurthy, T., Mutreja, A., Weill, F.X., Das, B., Ghosh, A., Nair, G.B. (2019). Revisiting the Global Epidemiology of Cholera in Conjunction with the Genomics of *Vibrio cholerae*. *Front Public Health*, 23(7):203. doi: 10.3389/fpubh.2019.00203.
- Saha, D., Karim, M.M., Khan, W.A., Ahmed, S., Salam, M.A., Bennis, M.L. (2006). Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*, 354:2452.
- Seas, C., et al. (2005). *Vibrio cholerae*. In: Mandell GL, et al. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pa.:Churchill Livingstone Elsevier, 2536.
- Seas, C., Gotuzzo, E. (2009). *Vibrio cholera*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, chap 214.
- Silva, A.J., Benítez, J.A. (2016). *Vibrio cholerae* Biofilms and Cholera Pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(2):e0004330. Recuperado de: 10.1371/journal.pntd.0004330
- Somboonwit, C., Menezes, L.J., Holt, D.A., et al. (2017). Current views and challenges on clinical cholera. *Bioinformatics*, 13(12):405-9. Recuperado de: 10.6026/97320630013405
- Valenzuela, M., Salinas, H., Cárcamo, M., Cerda, J., Valdivia, G. (2011). Estrategias para el enfrentamiento del cólera. La experiencia chilena desde una perspectiva de salud pública. *Rev Chil Infectol*, 27(5):407-10.
- Weil, A.A., Ryan, E.T. (2018). Cholera: recent updates. *Curr Opin Infect Dis*, 31(5):455-61. doi:10.1097/QCO.0000000000000474
- World Health Organization. (2013). Global Health Atlas. Recuperado de: <http://apps.who.int/Globalatlas/dataQuery/default.asp>.
- World Health Organization. (2017). *Weekly Epidemiological record*, 92:34.
- Zhang, P., Li, F., Liang, W., et al. (2014). The seventh pandemic *Vibrio cholerae* O1 El Tor isolate in China has undergone genetic shifts. *J Clin Microbiol*, 52(3):964-7. doi 10.1128/JCM.03121-13
- Zito, M. (2010). Todo contra el cólera. *Rev Informativa Cuba Ahora*. [citado 13 Ago 2010], Recuperado de: <http://www.cubahora.cu/index.php>.

LEPTOSPIROSIS GRAVE

Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font

Sinonimia: enfermedad de Weil, fiebre icterohemorrágica, fiebre de los arrozales, fiebre de los cortadores de caña, fiebre de los pantanos, fiebre del fango, enfermedad de los *porqueiros*, ictericia hemorrágica, enfermedad de Stuttgart y fiebre por *Leptospira canícola*.

Concepto

Es la enfermedad antropozoonótica bacteriana más común que afecta a los humanos, y muchos animales domésticos y salvajes en todo el mundo. Causada por espiroquetas patógenas del género *Leptospira*, se caracteriza por vasculitis generalizada. Los roedores son los reservorios primarios en los cuales se produce una infección renal crónica, con excreción de grandes cantidades de bacterias en la orina, contaminando todo el medio que habitan, por lo que constituyen la principal fuente de infección.

La infección humana sucede por contacto directo con la orina o los tejidos infectados, o bien, con más frecuencia, por exposición indirecta a los microorganismos en el suelo húmedo o en el agua. Las infecciones en humanos se comportan con espectro amplio, desde una enfermedad febril indiferenciada hasta un cuadro multisistémico grave con disfunción hepática, renal, cardiovascular, neurológica y hematológica con mortalidad elevada.

Antecedentes

La leptospirosis fue reconocida en sus inicios como una enfermedad ocupacional de los trabajadores de las alcantarillas en 1883. Weil, en 1886, describió las manifestaciones clínicas en cuatro hombres con ictericia severa (coloración amarillenta de la piel y mucosas), fiebre y hemorragias con deterioro renal. En 1907 Stimson pudo visualizar el microorganismo en un corte de tejido renal de un paciente fallecido durante una epidemia de fiebre amarilla, y en 1915 el agente patógeno fue cultivado y aislado por el japonés Inadae Ido, al que denominó *Spirochaeta icterohemorrhagiae*.

En Cuba desde 1868, el doctor Francisco Navarro y Valdés sospechaba la existencia de la leptospirosis, al describir en su tesis de doctorado “La fiebre biliosa grave de los países cálidos no es la fiebre amarilla”, una enfermedad icterohemorrágica, precedida por fiebre que padecían algunos individuos radicados en lugares pantanosos en algunas épocas del año.

En 1910 apareció un brote de enfermedad de Weil, entre los trabajadores que construían el alcantarillado de La Habana, mediante la prueba biológica se demuestra la presencia de *Leptospira* en los cortes de hígado y en la orina. En 1972 se recibió en el Instituto Nacional de Higiene, Epi-

demiología y Microbiología (INHEM), una asesoría de la OPS/OMS, con el objetivo de establecer técnicas de laboratorio para el cultivo de *Leptospira* y el estudio serológico de la leptospirosis; en 1978 se crean las condiciones para prestar el servicio de diagnóstico a todas las provincias del país.

Etiología

El agente causal de la leptospirosis pertenece al orden Spirochaetales, familia Leptospiraceae y género *Leptospira*, que comprende dos especies: *L. interrogans*, patógena para los animales y el hombre, y *L. biflexa*, de vida libre. *L. interrogans* se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos.

Esta clasificación tiene importancia epidemiológica, ya que el cuadro clínico y en general la virulencia, no se relaciona con el serovar. Recientes estudios genéticos han permitido demostrar que la taxonomía del género *Leptospira* es más compleja, con lo que se han podido diferenciar ocho especies patógenas y cinco no patógenas.

Es un microorganismo con forma de espiral (espiroquetas) que desde el punto de vista morfológico y fisiológico son muy uniformes, pero que serológica y epidemiológicamente son muy diversas. *Leptospira*, deriva de la palabra griega *lepto*, que significa delgado o fino, y del latín *spira* (enroscado). El agente causal más importante es la *Leptospira interrogans*, puede producir algunas sustancias como hemolisinas, hemaglutininas y enzimas que le confieren mayor patogenicidad. Los tres reservorios más comunes de la infección son: en las ratas (*Leptospira icterohaemorrhagiae*), en los perros (*Leptospira canicola*) y la del ganado y cerdos (*Leptospira pomona*). Otras variedades también pueden causar la enfermedad, pero la más grave es la causada por la *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

La leptospira es una bacteria muy fina, de 6 a 20 μm de largo y de 0,1 a 0,2 μm de ancho, flexible, helicoidal, con las extremidades incurvadas en forma de gancho, extraordinariamente móvil, aerobia estricta y que se cultiva con facilidad en medios artificiales. Puede sobrevivir largo tiempo en el agua o ambiente húmedo, templado, con pH neutro o ligeramente alcalino.

La bacteria crece en ambientes donde la temperatura oscila entre los 10 y 40 °C, los 30 °C es la temperatura óptima para su desarrollo. La bacteria leptospira se adapta bien al ambiente externo y puede multiplicarse en el agua, en un medio fangoso y húmedo. En estas condiciones la bacteria sobrevive largo tiempo; en verano y a comienzos del otoño es cuando se producen más casos.

La leptospirosis en los animales con frecuencia es subclínica; la bacteria puede persistir durante largos periodos en los túbulos renales de estos, con lo cual se establece una relación simbiótica sin evidencia de síntomas o cambios patológicos en sus riñones. Como resultado, los animales que sirven de reservorio pueden diseminar elevadas concentraciones de bacterias en su orina, sin mostrar evidencias clínicas de enfermedad.

Las bacterias casi siempre mueren al estar expuestas al calor, la luz, detergentes o desinfectantes, pero pueden permanecer viables en aguas alcalinas o en suelos húmedos con pH neutro o ligeramente alcalino.

Ubicación taxonómica. División: procariotas; clase: Schizonicetes; orden: Spirochaetales; familia: Leptospiraceae; géneros: *Leptospira* y *Leptonema*.

Epidemiología

Es una enfermedad reemergente en los países del Cono Sur, aunque está ampliamente distribuida en el mundo, su persistencia es mayor en las regiones tropicales. Es más frecuente

en la población rural que en la urbana, y predomina en el hombre, con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida. Las condiciones ambientales prevalentes en la mayoría de países tropicales y subtropicales de América (lluvias abundantes, desborde de aguas residuales durante las inundaciones, suelos no ácidos, altas temperaturas) favorecen la transmisión. Afecta a numerosas especies animales, salvajes y domésticas que son el reservorio y la fuente de infección para el hombre. Los más afectados son los roedores salvajes, perros, vacas, cerdos, caballos y ovejas; en ellos la infección es de inaparente a grave, y causa pérdidas económicas importantes.

Los animales infectados eliminan el germen por la orina, contaminando terrenos y aguas. Las leptospirosas pueden permanecer durante largos periodos en sus túbulos renales, y se excretan por la orina sin estar el animal enfermo, incluso perros inmunizados pueden excretar leptospirosas infecciosas por la orina durante largo tiempo. Por lo general, el hombre es un huésped accidental; la transmisión de persona a persona es sumamente rara.

La población que habita zonas endémicas de los países tropicales subdesarrollados es la que tiene mayor riesgo de enfermar; mientras que en los países desarrollados suele ser una enfermedad profesional de los que trabajan con animales o sus productos, o en medios contaminados especialmente por roedores (veterinarios, ganaderos, carniceros, trabajadores de frigoríficos, agricultores, trabajadores de la red de saneamiento, etc.). El hombre también puede infectarse en actividades recreativas al entrar en contacto con agua dulce estancada y contaminada (baño, pesca, deportes acuáticos) y por contacto con su mascota.

Aerosoles inhalados pueden transportar microorganismos de forma directa a los pulmones, también es posible la transmisión transplacentaria.

En países tropicales la leptospirosis se comporta como una enfermedad endémica, con brotes epidémicos que se observan en zonas urbana, suburbana y rural. Desde 1998 la tasa de incidencia está en aumento, lo cual se relaciona con la situación regional y con factores climáticos. La OMS ha estimado una incidencia anual de leptospirosis en el mundo de 873 000 casos con 40 000 casos fallecidos. En Cuba, la incidencia de leptospirosis en los últimos años ha oscilado entre 1,6 y 5,0 por 100 000 habitantes, se reportan entre 100 y 500 casos anuales, con tendencia a disminuir.

Contagio

La bacteria, ayudada por su movilidad (posee dos flagelos), penetra a través de las mucosas o mediante pequeñas abrasiones en la piel, por tanto, las infecciones también ocurren al nadar, trabajar o jugar en aguas contaminadas. En ocasiones puede incluso penetrar a través de la piel intacta o después de la mordedura de animales contaminados. La ingestión de comidas y aguas contaminadas es la vía más importante y la ruta de infección, se cree que ocurre a través de la mucosa bucal y del esófago, ya que la leptospira no puede sobrevivir al ambiente ácido del estómago.

Este padecimiento se transmite al hombre al ingerir alimentos o líquidos contaminados por la orina de los animales portadores de la bacteria; también es posible que infecte al hombre al penetrar por pequeñas heridas o por las conjuntivas. La infección se ha manifestado luego de bañarse en aguas contaminadas.

Factores de riesgo

- Exposición ocupacional: agricultores, rancheros, trabajadores de los mataderos, cazadores, veterinarios, leñadores, personas que trabajan en las alcantarillas, trabajadores de los arrozales y el personal militar.

- Actividades recreativas: nadar en aguas dulces, hacer canotaje, *kayaking* y ciclo montañismo en áreas cálidas.
- Exposición en el hogar: perros, gatos, ganado doméstico, sistemas de recolección de aguas de lluvia e infestación por roedores infectados.

Fisiopatología

La leptospira penetra en el hombre a través de la piel erosionada o mucosas sanas, difunde rápidamente y después de 48 h, se encuentra en todos los humores y tejidos, con localización especial en riñón, hígado, corazón y músculo esquelético (fase leptospirémica de la enfermedad). Leptospira es resistente a la actividad bactericida del suero normal y sin anticuerpos específicos no es fagocitada ni destruida por los polimorfonucleares o macrófagos. Entre los días 5 y 7, los anticuerpos específicos formados favorecen la opsonización del microorganismo, que deja de ser encontrado en la sangre y se eliminan por la orina durante semanas o meses (fase inmune o de leptospiuria).

Entre los posibles factores de virulencia se incluyen mecanismos inmunitarios, producción de toxinas, adhesinas y otras proteínas de superficie. La leptospirosis puede ser considerada como una enfermedad generalizada, traducida fundamentalmente por una vasculitis infecciosa. La lesión vascular, con predominio capilar, es un factor preponderante de la leptospirosis y responsable del edema y la diátesis hemorrágica, afecta sobre todo a los capilares de hígado, pulmón y riñón.

El gran daño celular, cuando existen pocos microorganismos, sugirió la mediación de factores tóxicos, tanto de la espiroqueta como del huésped, así como la pobreza de alteraciones patológicas en determinados órganos, a pesar de los profundos trastornos funcionales, lo cual hizo pensar que muchos aspectos de la enfermedad fueran ocasionados por productos tóxicos liberados por el germen.

Durante la fase septicémica la migración de bacterias, toxinas, enzimas y/o productos anti-génicos liberados mediante la lisis bacteriana conducen a una permeabilidad vascular aumentada, que es la manifestación más precoz y constante de la enfermedad. Las lesiones celulares de los diversos órganos tienen como base patogénica estos mismos factores, que actúan al inicio sobre la membrana celular, adicionada a eventual hipoxemia derivada del daño vascular.

La respuesta inmune está implicada en la patogénesis de la leptospirosis, como la formación de inmunocomplejos, liberación de citoquinas y vasculitis autoinmune, por lo cual los signos y síntomas del compromiso pulmonar, renal y hepático aparecen en la fase inmune cuando las aglutininas específicas comienzan a ser detectadas. La gravedad de la leptospirosis podría relacionarse con la intensidad de la respuesta inmune, también la trombocitopenia se atribuye a ese mecanismo.

En estudios autópsicos se observaron hemorragias difusas a nivel de los tejidos, además de las ostensibles hemorragias externas (epistaxis, hemoptisis, hematemesis, melenas). La nefritis intersticial focal y necrosis tubular aguda, también focal, se han relacionado con la migración de leptospirosas a través del riñón y con el depósito de antígenos. El daño capilar pulmonar provoca fallo respiratorio agudo y hemoptisis. Se han observado miocarditis intersticial y arteritis coronaria. En el músculo esquelético se ven áreas de necrosis hialina y hemorragias. La leptospira induce inmunidad de tipo humoral que protege solo frente al serovar infectante.

Cuadro clínico

La leptospirosis tiene manifestaciones clínicas muy variadas, por tal motivo con frecuencia es mal diagnosticada; puede ser asintomática, y queda comprobada su ocurrencia por la seroconversión. Es una enfermedad febril anictérica autolimitada (del 85 al 90 % de casos) o severa

y grave entre el 5 y el 10 % de casos (síndrome de Weil o hemorragia pulmonar). Aunque se describe como una enfermedad bifásica, desde el punto de vista clínico suele ser monofásica, o porque en las formas leves la segunda fase es benigna y breve o inexistente, o también porque en las formas graves ambas fases se funden. El periodo de incubación es casi siempre de 7 a 12 días, con un rango entre 2 y 20 días.

La enfermedad casi siempre se inicia de forma brusca con escalofrío, fiebre elevada, mialgias y cefalea intensa. Las mialgias predominan en músculos de las pantorrillas, paravertebrales y abdomen. Otros síntomas son: náuseas, vómitos, con menos frecuencia diarrea, postración y a veces disturbios mentales. La congestión conjuntival es característica, aunque no constante, pero de importante ayuda diagnóstica, puede ir acompañada de síntomas oculares como fotofobia, dolor ocular y hemorragia conjuntival. A diferencia de las conjuntivitis bacterianas, no hay pus ni secreciones. Las lesiones cutáneas son variables, exantema eritematopapuloso, urticariforme, petequial o hemorrágico. La colecistitis acalculosa es poco frecuente pero grave.

La evolución natural de la enfermedad transcurre en 2 fases distintas: la septicémica y la inmune; durante un breve periodo de 1 a 3 días entre las dos fases, el paciente muestra mejoría clínica. En la primera etapa septicémica o leptospirémica, la bacteria puede ser aislada en hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo y de la mayoría de los tejidos; durante esta etapa, de 4 a 7 días de duración, el paciente desarrolla una enfermedad no específica similar a una gripe, con severidad variable. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, debilidad y mialgias, afecta principalmente los músculos de las pantorrillas, región lumbar y abdomen. Otros síntomas son dolor de garganta, tos, dolor torácico, hemoptisis (expectoración de sangre proveniente de la tráquea, los grandes bronquios o los pulmones), exantema, cefalea frontal, fotofobia, confusión mental y otros síntomas de meningitis.

La mayor parte de los infectados presentan solo la primera fase, con molestias leves o sin ningún tipo de molestias. Durante los siguientes 1-3 días de mejoría que siguen a la primera fase, la curva de temperatura desciende y el paciente se siente relativamente asintomático. Si la fiebre reaparece indica el inicio de la segunda etapa de la enfermedad.

En la tabla 179 1 se expone la frecuencia sintomatológica.

Tabla 179.1. Frecuencia de signos y síntomas en la leptospirosis

Signos y síntomas	Porcentaje
Fiebre	100
Mialgias	90
Cefalea	95
Vómitos	65
Artralgia	60
Diarreas	50
Inyección conjuntival	25
Erupción cutánea	10-30
Íctero	40
Hepatomegalia	35
Tos	25
Esplenomegalia	20
Hemoptisis	5
Alteraciones neurológicas	<10
Colecistitis acalculosa	1-3

La segunda etapa inmune o leptospirúrica se caracteriza por la circulación de anticuerpos que pueden ser detectados y porque se puede aislar la bacteria en la orina, aunque no en la sangre ni líquido cefalorraquídeo (LCR). La desaparición de las leptospiras de la sangre y el líquido cefalorraquídeo, coincide con la aparición de anticuerpos IgM. Los microorganismos se pueden detectar en casi todos los tejidos y órganos, y en la orina durante varias semanas, según la gravedad de la enfermedad. En esta fase, desde el punto de vista clínico, se hace más evidente el compromiso multisistémico.

Esta etapa sucede como consecuencia de la respuesta inmunológica corporal a la infección y dura hasta 30 días o más. Se ve el compromiso específico de cada órgano afectado, los cuales incluyen: meninges, hígado, riñones, corazón, pulmones y ojos. Síntomas inespecíficos como fiebre y mialgias pueden ser menos severos que en la primera etapa, los cuales persisten entre pocos días y pocas semanas.

Las manifestaciones clínicas de esta fase varían en intensidad y gravedad de acuerdo con la forma clínica.

Enfermedad anictérica

Se presenta en el 90 % de los casos, es una forma autolimitada y con menor gravedad, casi siempre la afección multiorgánica es menos evidente durante esta fase, la meningitis aséptica es la manifestación clínica más importante observada en el estadio inmune anictérico; los síntomas meníngeos son inespecíficos y se presentan en el 50 % de los pacientes; la parálisis de nervios craneales, encefalitis y cambios de la conciencia son menos comunes. La meningitis puede mantenerse pocos días, aunque en ocasiones suele durar entre 1 y 2 semanas. Pueden presentarse alteraciones oculares como la uveítis (2-10 %), la iridociclitis y la coriorretinitis como complicaciones tardías. También se observan exantemas y dolores musculares.

La leptopirosis sin ictericia casi nunca es mortal, y cuando se manifiesta, la mortalidad es del 5 % en menores de 30 años y del 30 % en mayores de 60 años.

Enfermedad icterica (síndrome de Weil)

Es la forma típica de enfermedad grave que puede aparecer después de la fase aguda, denominada también como síndrome de Weil; se caracteriza por el deterioro de la función hepática y renal. Los casos más graves pueden progresar directamente desde la fase aguda, con fiebre por encima de 40 °C e inicio rápido de insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, neumonitis hemorrágica, inestabilidad hemodinámica con disfunción cardiovascular. La mortalidad en los pacientes con esta forma grave varía del 5 al 40 % de los casos.

Las leptospiras pueden ser aisladas de la sangre durante 24 a 48 h después de aparecer la ictericia, aparece dolor abdominal con diarrea o constipación (30 %), hepatoesplenomegalia, náuseas, vómitos y anorexia.

La hemorragia subconjuntival es la complicación ocular más común (92 %) en los pacientes.

La ictericia es el primer síntoma de gravedad, los pacientes con ictericia severa tienen mayor probabilidad de presentar fallo renal, hemorragias y colapso cardiovascular. Existe la posibilidad de hallarse hepatomegalia y dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen. La disfunción hepática puede manifestarse por encefalopatía, elevación moderada de las enzimas hepáticas, desde el punto de vista anatomopatológico se observan cambios degenerativos en los hepatocitos, puede haber hipertrofia de las células de Kupffer, la colestasis es evidente, y se observa eritrofagocitosis e infiltrados de células mononucleares, sin evidencia de necrosis hepatocelular.

La afección renal se manifiesta al inicio de forma no oligúrica e hipopotasémica, su presencia se debe fundamentalmente al trastorno en la reabsorción de sodio, aumento de la llegada de sodio

a la porción distal y pérdida de potasio. La alteración de la reabsorción de sodio parece deberse a la pérdida selectiva del canal de sodio ENaC en el epitelio tubular proximal. Si persiste la hipovolemia no corregida se perpetúa el daño renal y aparece la forma oligúrica e hiperpotasémica, con todas las alteraciones observadas en el fallo renal agudo. Como resumen, los mecanismos que provocan el fracaso renal incluyen hipovolemia, necrosis tubular aguda y nefritis intersticial.

La coagulación intravascular diseminada y el fallo múltiple de órganos pueden ser el desenlace final del síndrome de Weil o del cuadro de insuficiencia respiratoria.

Formas graves de leptospirosis

La presentación de las formas graves de leptospirosis ha variado en los últimos años, aunque de manera clásica el síndrome de Weil se ha relacionado con la forma grave de la enfermedad, esta incluye otras presentaciones que, sin cumplir necesariamente con todos los elementos diagnóstico del síndrome (afección renal, hepática y hemorragias), se consideran formas graves de la enfermedad. Se observan tendencia hacia cuadros respiratorios caracterizados por hemorragias pulmonares y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), ausencia de íctero y escaso o nulo compromiso renal.

La hemorragia pulmonar grave, también conocida como neumonitis hemorrágica, puede ser una manifestación severa de la infección, y suele aparecer sin insuficiencia hepática ni renal. Se caracteriza por una evidente hemoptisis al mismo tiempo que el inicio de la tos durante la fase aguda de la enfermedad; sin embargo, la hemorragia frecuentemente no se evidencia hasta que se ha intubado al paciente; se debe sospechar en enfermos con signos de dificultad respiratoria, independiente de que tengan o no hemoptisis.

Cuando hay afección pulmonar progresiva, las alteraciones radiográficas se observan con más frecuencia en los lóbulos inferiores, evolucionan desde densidades nodulares pequeñas (en “copo de nieve”) hasta infiltrados alveolares parcheados. La hemorragia pulmonar grave generalmente evoluciona a síndrome de distrés respiratorio agudo con lesión pulmonar difusa y deterioro significativo del intercambio gaseoso. En el estudio anatomopatológico los pulmones están muy congestionados y tienen áreas focales de hemorragia. Desde la histología, la lesión del endotelio capilar provoca congestión con focos de hemorragia intersticial intraalveolar, lesión alveolar difusa y desorganización grave del espacio.

Se han descrito coagulación intravascular diseminada y fallo múltiple de órganos, además, pueden presentarse formas compatibles con *shock* séptico.

Si la leptospirosis se manifiesta con afección cardiovascular, puede conllevar a un cuadro de insuficiencia cardíaca, arritmias como fibrilación, flúter, taquicardia auricular, extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular, son más frecuente las alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, y en las formas más graves evoluciona a un colapso cardiocirculatorio. Desde el punto de vista patológico se evidencia miocarditis intersticial con afección inflamatoria del sistema de conducción; también es frecuente observar arteritis coronaria aguda y aortitis.

Otras complicaciones

Existen otras complicaciones graves de la leptospirosis que requieren la asistencia intensiva como: rhabdomiólisis, meningitis, sangrado severo, miocarditis y pericarditis. Las hemorragias son frecuentes (petequias, equimosis, hemorragias pulmonares y digestivas), pueden ser masivas y causar la muerte por *shock*.

Puede suceder reacción anafiláctica cuando se administra penicilina (reacción de Jarisch-Herxheimer).

En cualquier forma clínica de la leptospirosis se observa el compromiso cardiaco por miocarditis, pero es mayor en el síndrome de Weil.

Durante el embarazo el feto puede estar afectado, en forma primaria, por la infección o a través de los efectos patológicos maternos.

Hallazgos en los exámenes de laboratorio clínico

Cuando la enfermedad es leve la velocidad de eritrosedimentación globular y la leucocitosis periférica se encuentran elevadas, aunque el rango es muy amplio ($3000-26\ 000 \times 10^3/\mu\text{L}$), con desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria. Puede encontrarse trombocitopenia desde ligera a muy graves. En muy raras ocasiones se ha descrito hipoplasia eritroide y pancitopenia.

Las aminotransferasas suelen estar elevadas hasta 200 U/L en el 40 % de los casos; la bilirrubina y la fosfatasa alcalina también se elevan.

La creatinquinasa o creatinfosfoquinasa se encuentra elevada más o menos en el 50 % de los pacientes.

La creatinina se eleva tempranamente en relación con la magnitud del daño renal. El análisis de orina es frecuentemente anormal: aparece proteinuria y en el sedimento pueden hallarse leucocitos, eritrocitos, cilindros hialinos y granulares.

El examen del líquido cefalorraquídeo, cuando se afecta el sistema nervioso, predominan al inicio leucocitos polimorfonucleares que luego son reemplazados por monocitos; las proteínas pueden estar normales o elevadas, mientras que los niveles de glucosa permanecen normales. Si bien la presión es normal, la punción lumbar alivia la cefalea.

La radiografía de tórax muestra tres patrones radiológicos: densidades nodulares pequeñas, áreas confluentes de consolidación y densidad difusa como “vidrio esmerilado”. El ultrasonido abdominal es útil para descartar otras causas de ictericia, como hepatomegalia con aumento de la ecogenicidad, aumento de la refringencia renal sobre todo a nivel de las pirámides, con buena relación corticomedular.

Diagnóstico

El diagnóstico de leptospirosis comprende elementos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos.

La historia epidemiológica es de gran importancia y debe ir encaminada a la búsqueda de residentes en áreas y a actividades laborales o de la vida cotidiana que implican riesgo de contacto con la leptospira.

El aspecto clínico incluye la búsqueda de datos clínicos característicos como la presencia de un síndrome febril agudo asociado a dolor musculoesquelético, náuseas, vómitos, ictericia, cefalea, manifestaciones hemorrágicas, oliguria, que junto a la epidemiología hacen sospechar el diagnóstico. Aunque es cierto que el diagnóstico de un síndrome febril agudo en un país tropical impone un reto para el médico, si se tiene en cuenta que muchas enfermedades infecciosas son endémicas y epidémicas y evolucionan con manifestaciones clínicas similares.

El diagnóstico microbiológico incluye métodos directos e indirectos, los primeros identifican y aíslan la bacteria o sus componentes mediante diferentes métodos moleculares, y otros incluyen estudios serológicos que detectan la presencia de anticuerpos.

Los estudios bacteriológicos identifican al microorganismo por métodos directos, mediante la observación en microscopio de campo oscuro, coloraciones argénticas, aislamiento del agente en cultivos especiales, inoculación en animales de laboratorio, inmunofluorescencia directa

e inmunohistoquímica. Estos métodos no se utilizan mucho debido a la ausencia de reactivos comerciales y a que su sensibilidad es relativamente baja.

El aislamiento es el diagnóstico confirmatorio, para su intento se cultivan fluidos y órganos en los medios especiales para leptospira; estas se aíslan de la sangre, el líquido cefalorraquídeo y los líquidos de dializado peritoneal durante la primera semana de la enfermedad. Las muestras se deben obtener antes del inicio del tratamiento antibiótico. Se deben inocular directamente una o dos gotas de sangre en el medio de cultivo, lo cual se realiza a la cabecera del paciente.

Se ha descrito la supervivencia de leptospiras en medios de hemocultivo comerciales o en muestras de sangre refrigeradas durante varios días. Los cultivos de orina se tornan positivos durante la segunda semana de la enfermedad y permanecen así durante 30 días. Las muestras se deben recoger en condiciones asépticas en recipientes estériles y sin conservantes, las que deben procesarse poco tiempo después de su obtención; se logran los mejores resultados cuando el retraso es menor que 1 h, ya que las leptospiras no sobreviven bien en entornos ácidos. Los cultivos se realizan en medios con albúmina y polisorbato, como el Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris, (EMJH) que está disponible comercialmente.

El diagnóstico molecular es útil para detectar leptospiras, sobre todo en materiales contaminados o de difícil aislamiento, o cuando las leptospiras no están viables. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) identifica el ADN de manera específica, con elevada sensibilidad y en corto periodo a partir de cualquier material clínico. La principal ventaja de la PCR es la perspectiva de confirmar el diagnóstico durante la fase aguda temprana (leptospirosis) de la enfermedad, antes de la aparición de los anticuerpos IgM, cuando es probable que el tratamiento tenga su máxima utilidad. Para el diagnóstico precoz el suero o el plasma son el tipo de muestra óptima. Esta es una técnica muy sensible, pero la combinación de dos métodos directos de diagnóstico es mejor y debe ser asociado a la microaglutinación.

El diagnóstico serológico es el estudio más solicitado en caso de sospecha de leptospirosis. Los métodos de *screening* son prácticos, económicos y detectan anticuerpos en fase temprana, aunque tiene como desventaja que no permiten determinar serovariedad. La técnica Elisa es útil para el diagnóstico temprano ante cuadros inespecíficos como leptospirosis, detecta infecciones recientes, es sensible y tiene buena concordancia con la aglutinación.

La microaglutinación es la prueba de referencia, pero se necesita personal entrenado, mantener el cepario y chequeo del antígeno. Si bien se puede realizar microaglutinación en diferentes tipos de muestra, suero sanguíneo, lácteo, orina, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso, la muestra de elección es el suero sanguíneo. Las leptospiras pueden ser aisladas del líquido cefalorraquídeo dentro de los primeros 10 días de la enfermedad.

El diagnóstico de confirmación por microbiología se hace a través de estudios serológicos (hemaglutinación y microaglutinación) en muestra de sueros pareados, o sea, una primera muestra (entre el primer y quinto día) y una segunda muestra después del séptimo día de evolución de la enfermedad. En casos positivos se demostrará seroconversión.

Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico diferencial es necesario realizar un buen interrogatorio que incluya los antecedentes personales de 15 a 20 días antes de la aparición de la enfermedad. Debido a que los síntomas son específicos, con frecuencia se plantean otros diagnósticos: influenza, meningitis aséptica, encefalitis, hepatitis, dengue, otras enfermedades virales, brucelosis, toxoplasmosis, malaria, tifoidea, encefalitis, etc. El dolor de los músculos abdominales y las alteraciones digestivas pueden simular un abdomen quirúrgico agudo. El antecedente epidemiológico, unido al conjunto de las manifestaciones clínicas, despierta la sospecha de leptospirosis y lleva a solicitar los estudios serológicos correspondientes.

Tratamiento

La terapéutica antimicrobiana constituye el tratamiento específico más importante y se debe iniciar de forma precoz una vez diagnosticada la enfermedad. Es cierto que muchos estudios han planteado que en la fase inmune la efectividad del tratamiento antibiótico es discutida, teniendo en cuenta que dichas alteraciones son causadas por mecanismos inmunológicos, en nuestra experiencia se sigue utilizando antimicrobianos en los casos graves independiente de la fase en que se encuentre el paciente. La penicilina cristalina y la ceftriaxona por vía parenteral constituyen los antimicrobianos de elección en el paciente con leptospirosis grave, mostrando igual efectividad. En la tabla 179.2 se muestran los antibióticos preferidos con sus respectivas dosis.

En los casos graves, administrar en las primeras 72 h hasta 10 millones de unidades de penicilina cristalina por vía i.v., en dosis fraccionadas cada 4 o 6 h y luego continuar con penicilina cristalina 1 millón de unidades por vía i.v. o i.m. cada 6 h durante 7 días. En su defecto 2 g de ceftriaxona cada 24 h es igualmente efectivo. En los casos benignos: 1 millón de unidades de penicilina cristalina cada 6 h durante las primeras 72 h y continuar con 1 millón de unidades de penicilina rapilenta cada 12 h durante 7 días. En adultos alérgicos a la penicilina se administrarán tetraciclinas.

Tabla 179.2. Antibióticos preferidos, dosis, vías de administración y duración en el tratamiento de la leptospirosis

Fármacos	Dosis	Vía de administración	Duración (días)
<i>Formas graves</i>			
Penicilina G sódica	1,5 millones cada 6 h	i.v.	7
Ceftriaxona	1 g, cada 12 h	i.v.	7
Cefotaxime	1 g cada 6 h	i.v.	7
<i>Formas moderadas y leves</i>			
Penicilina G procaínica	1 millón cada 12 h	i.m.	7
Ampicilina	500 mg-1 g cada 6 h	Oral o i.v.	7
Amoxicilina	500 mg cada 6 h	Oral	7
Doxiciclina	100 mg cada 12 h	Oral	7
Tetraciclina	500 mg cada 6 h	Oral	7

Además de la quimioterapia específica, son necesarias las medidas sintomáticas, la corrección de las alteraciones hemodinámicas, del equilibrio hidroelectrolítico, la asistencia renal y otras medidas de soporte vital.

Tratamiento de las complicaciones de la leptospirosis grave

Las principales complicaciones son:

- Insuficiencia renal aguda.
- Insuficiencia hepatorenal.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Hemorragia pulmonar.
- *Shock*.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Coagulación intravascular diseminada.

Las medidas generales que se aplican en pacientes con leptospirosis grave son:

- Ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- Vía aérea expedita.
- Oxigenación si existe hipoxemia.
- Ventilación mecánica en caso de síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Cateterismo venoso central.
- Monitoreo cardiaco constante.
- Balance hidromineral estricto.
- Monitoreo del equilibrio acidobásico.
- Manejo de complicaciones hepatorenales y respiratorias.

Tratamiento de la insuficiencia renal

El fallo renal agudo en la leptospirosis puede adoptar diferentes variantes clínicas, y están implicados varios mecanismos como ya se ha mencionado, es de gran importancia identificar el mecanismo predominante en cada fase evolutiva para lo cual va encaminada la terapéutica. Desde el punto de vista clínico pueden distinguirse las formas siguientes:

- No oligúrica, insuficiencia renal hipocaliémica.
- Azoemia prerrenal.
- Necrosis tubular aguda, se presenta como un fallo renal oligúrico e hiperpotasemia.

Al inicio predominan mecanismos prerrenales y es de vital importancia garantizar un flujo sanguíneo renal óptimo con la reposición hídrica adecuada, controlando la respuesta a fluidos, que si no es adecuada evoluciona a necrosis tubular aguda isquémica. Cuando predomina el fallo renal no oligúrico hipopotasémico, también es imprescindible la correcta reposición hidroelectrolítica con seguimiento del estado de la volemia y del potasio.

Toda vez instaurado el fracaso renal agudo oligúrico, la terapéutica de sostén no varía en relación con el tratamiento de otras formas clínicas, se presta atención a las complicaciones metabólicas graves que pueden manifestarse, que incluye la hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, entre otras.

En la actualidad se prefieren los métodos dialíticos precoces y diarios, específicamente la hemodiálisis en su defecto: plasmaféresis o diálisis peritoneal. La hemofiltración puede sustituir la diálisis peritoneal, aunque se ha señalado que esta última puede no corregir de manera eficiente el trastorno hipermetabólico en la leptospirosis, es la que más se utiliza en lugares con recursos limitados. La experiencia de muchos autores permite la rehidratación adecuada del paciente, provoca menos desequilibrio hidroelectrolítico, corrige la hiperpotasemia y la acidosis metabólica e impide la hiperazoemia creciente, además, puede complementarse o sustituirse con la hemodiálisis cuando ha fracasado.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda

El tratamiento de los pacientes con hemorragia pulmonar (principal causa de insuficiencia respiratoria aguda en la leptospirosis) continúa siendo de sostén e impone un reto al intensivista debido a la complejidad en su manejo. De hecho, constituye una causa de síndrome de distrés respiratorio agudo, evidentemente con la necesidad de soporte ventilatorio y las particularidades en esta entidad, donde la hipoxemia refractaria es una de las alteraciones fundamentales, por lo cual se efectúa una estrategia ventilatoria protectora para minimizar el daño asociado a la ventilación, encaminada a corregir las alteraciones del intercambio gaseoso con el uso de PEEP, maniobras de reclutamiento alveolar, ventilación prono, uso de relajantes musculares, modalidades no convencionales como la ventilación con liberación de presión en la vía aérea, y en casos

con hipoxemia refractaria y persistente el uso de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) estaría justificado. Se recomienda remitirse al capítulo 29 para profundizar en el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo.

Se debe tener cuidado con la ventilación mecánica no invasiva, sobre todo en los pacientes con hemorragia pulmonar masiva, ya que puede retardar la intubación y ventilación adecuada.

El uso de antifibrinolíticos se ha descrito por algunos autores sin demostrar conclusiones definitivas que justifiquen su uso en los pacientes con hemorragia pulmonar.

A pesar de los debates acerca del uso de los esteroides en la fase inmune de la enfermedad, se ha evaluado su papel en paciente con hemorragia pulmonar, con reportes de menor mortalidad, aunque sin suficiente evidencia para generalizar su uso. En este contexto se apoya el criterio de usarlos en los casos de neumonitis hemorrágica, con el esquema de metilprednisolona 1 g/día durante tres días consecutivos seguidos de hidrocortisona 50 mg cada 6 h, lo que ha mostrado buenos resultados. La utilidad de los corticosteroides en la neuroleptospirosis y en la miocarditis requiere ser evaluada.

El soporte hemodinámico constituye un pilar fundamental para el tratamiento de los casos graves, es fundamental la monitorización clínica y hemodinámica, la hipotensión e hipoperfusión pues, cuando están presentes, pueden tener varios mecanismos que incluyen la hipovolemia, la vasodilatación en los casos que se comportan similar al *shock* séptico y la depresión miocárdica cuando se desarrolla miocarditis, por lo cual se hace necesario determinar el mecanismo causante de lo que dependerá si se usa fluidos, agentes vasopresores o inotrópicos.

Existen otras terapias para las que no hay evidencias suficientes para recomendarlas, como la desmopresina por sus efectos en la hemostasia (incluye la estimulación de la liberación de factores hemostáticos endoteliales, favorece la agregación plaquetaria e induce la secreción del factor von Willebrand por activación de los receptores endoteliales V2). Se ha ensayado el uso de inmunosupresores y recambio plasmático, justificados por los mecanismos inmunes atribuidos en su patogenia, sin conclusiones suficientes para explicar su uso.

Prevención

Para prevenir esta enfermedad se deben evitar las áreas donde existan aguas estancadas, especialmente en los climas tropicales y, si la persona se encuentra expuesta a lugares de alto riesgo, este se puede disminuir con la administración de doxiciclina.

Las personas que viven en zonas rurales y que conviven con animales, se les recomienda tomar medidas de higiene, como protegerse las manos y los pies con guantes y botas, respectivamente. Los animales de granja deberán ser vacunados contra esta bacteria. No olvidar lavarse muy bien las manos después del contacto con materia posiblemente infectada, y evitar la reproducción de roedores como los ratones. Evitar nadar en aguas estancada y turbia.

Pronóstico

El pronóstico casi siempre es bueno, aunque se puede presentar la muerte, si un caso complicado no se trata de manera oportuna.

El síndrome de Weil tiene una mortalidad del 5 al 10 %. Los casos más graves llegan a una tasa de mortalidad entre el 20 y el 40 %. La mortalidad es usualmente elevada en pacientes mayores, con comorbilidades asociadas y ante la presencia de fallo renal y hemorragia pulmonar. Con frecuencia la muerte es resultado del fallo renal agudo o fallo miocárdico. Los pacientes que sobreviven estas complicaciones frecuentemente que se recuperan entre 6 y 12 semanas en su totalidad.

Bibliografía

- Alexander, A.D. (1991). *Leptospira*. En: Balows, S.A., Hausler, W.J., Herrmann, K.L., Isenberg, H.D., Shadomy, H.J. (eds.) *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, p.554-9.
- Boutillier, P., Carr, A., Schulman, R.L. (2003). Leptospirosis in dogs: a serologic survey and case series 1996 to 2001. *Vet Ther*, 4(2):178-87.
- Cagliero, J., Sharon, Y., Villanueva, A.M., Matsui, M. (2018). Leptospirosis Pathophysiology: Into the Storm of Cytokines. *Front Cell Infect Microbiol*, 8(204). doi: 10.3389/fcimb.2018.00204
- Cao Paredes, I.T., Parellada Blanco, J., Padrón Sánchez, A., Véliz Martínez, P.L., Guzmán Noa, M.E., Jorna Calixto, A.R. (2004). Comportamiento de la leptospirosis grave en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Med*, 43(4).
- Cardona, E.M.N., Moros, V.R.M., López, L.E.A. (2008). Diagnóstico de leptospirosis mediante la PCR en pacientes con síndrome febril icterohemorrágico (artículo completo disponible en español). *Rev Soc Ven Microbiol*, 28(1):24-30.
- Carneiro, M., Giacomini, M., Costa de, L., Margarete, J. (2004). Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: Estudio clínico y epidemiológico (artículo completo disponible en español). *Rev Chil Infectol*, 21(4):339-344. doi: 10.4067/S0716-10182004000400008
- Chawla, V., Trivedi, T.H., Yeolekar, M.E. (2004). Epidemic of Leptospirosis: An ICU Experience. *JAPI*, 52(12).
- Chin, V.K., Lee, T.Y., Lim, W.F., Shahriman, W., Syafinaz, A.N., Zamberi, S. (2018). Leptospirosis in human: Biomarkers in host immune responses. *Microbiol Res*, 207:108-15. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.11.0>
- Costa, F., Hagan, J.E., Calcagno, J., et al (2015). Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(9). doi: 10.1371/journal.pntd.0003898
- Covic, A., Goldsmith, D.J., Gusbeth-Tatomir, P., Seica, A., Covic, M. (2003). A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 18(6):1128-34.
- De Brito, T., Gonçalves da Silva, A.M., Estima, P.A. (2018). Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 60: e23. doi: 10.1590/S1678-9946201860023
- Dolhnikoff, M., Mauad, T., Bethlem, E.P., Ribeiro, C.R. (2007). Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Bra J Infect Dis*, 11(1): 142-48.
- Dupont, H., Dupont-Perdrizet, D., Perie, J.L., Zehner-Hansen, S., Jarrige, B., Daijardin, J.B. (1997). Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*, 25(3):720-4.
- Farrar, W.E. (1995). *Leptospira Species (leptospirosis)*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.) *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. Pp. 2137-41.
- Fonseka, C.L, Lekomwasam, S. (2018). Role of Plasmapheresis and Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Leptospirosis Complicated with Pulmonary Hemorrhages. *J Trop Med*, 4520185. doi: 10.1155/2018/4520185
- Goldenshtein, Z.A., Kalashnikov, I.A., Mkrtschan, M.O., Popov, V.A., Pshenichnyi, V.N. (2001). Causes of leptospirosis morbidity in Krasnodar region. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, (6 Suppl):77-9.
- Góngora, A., Parra, J., Aponte, L., Gómez, L. (2008) Seroprevalencia de *Leptospira* spp. en Grupos de Población de Villavicencio, Colombia (en español). *Rev Salud Pública* 10(2):269-278. doi: 10.1590/S0124-00642008000200007.
- Gouveia, E.L., Metcalfe, J., de Carvalho, A.L., Aires, T.S. (2008). Leptospirosis associated severe pulmonary hemorrhage syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 14(3):505-8.
- Haake, D.A., Levett, P.N. (2016). Género *Leptospira* (Leptospirosis). En: Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (eds.) *Enfermedades infecciosas. Principios y practica*. 8va ed. Elsevier. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.es/#/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
- Ittyachen, A.M., Krishnapillai, T.V., Nair, M.C., Rajan, A.R. (2007). Retrospective study of severe of leptospirosis admitted in the intensive care unit. *J Postgrad Med*, 53:232-235.
- Kositanont, U., Naigowit, P., Invithaya, A., Singchai, C., Puthavathana, P. (2003). Prevalence of antibodies to *Leptospira* serovars in rodents and shrews trapped in low and high endemic areas in Thailand. *J Med Assoc Tha*, 86(2):136-42.
- OPS (2000). Leptospirosis. *Boletín Epidemiológico*, 21(2):15-6.
- Luca, M.C., Dorobat, C., Corcaci, C., Scurtu, R., Luca, V., Mihalache, D. (2002). Leptospirosis-clinico-biological and therapeutical aspects-study of 256 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat*, 107(2):352-5.

- Luks, A.M., Lakshminarayanan, S., Hirschman, J.V. (2003). Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest*, 123(2):639-43.
- Maier, A., Kaeser, R., Thimme, R., Boettler, T. (2019). Acute pancreatitis and vasoplegic shock associated with leptospirosis. A case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*, 19:395. doi: 10.1186/s12879-019-4040-1
- Marquez, A., Djelouadji, Z., Lattard, V., Kodjo, K. (2017). Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospires. *Int Microbiol*, 20(4). doi: 10.2436/20.1501.01.302
- Masuzawa, T. (2003). Leptospirosis. *Nippon Rinsho*, 61(Suppl 2):557-63.
- Medline. Enciclopedia Médica. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyclopedia.html> 2007
- Ministerios de Salud Pública. (2012). Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Reportes Médicos y Estadísticos de Salud. P. 205.
- Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., Vibhagool, A., Thinkamrop, B., Susaengrat, W. (2003). Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*, 36(12):1514-5.
- Peces, R. (2003). Acute renal failure in severe leptospirosis. *Nephrol Dial Transplant*, 18(6):1235-6.
- Roda, L. (2003). Anticardiolipin antibodies and severe leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 45(1):55.
- Russo, R., Panarello, G. (1999). Leptospirosis: epidemiology, diagnosis and clinical aspects. *Infec Med*, 7(2):74-84.
- Shivakumar, S. (2002). Leptospirosis evaluation of clinical criteria. *J Assoc Physicians India*, 50:394-6.
- Subash, G.S., Harling, D. (2007). Acute lung injury and multi-organ dysfunction; an unusual manifestation of leptospirosis. *Br J Anaesth*, 98: 549-50.
- Vinetz, J.M., Longo, D.L., Anthony, S., Fausi, M.D. (2012). Leptospirosis. En: Harrison. Principios de medicina interna. McGrawHill. Cap 171: pp. 1392-93.
- Waggoner, J., Pinsky, B.A. (2016). Molecular Diagnostics for Human Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*, 29(5): 440-45. doi: 10.1097/QCO.0000000000000295
- Wild, C.J., Greenlee, J.J., Bolin, C.A., Barnett, J.K., Haake, D., Cheville, N.E. (2002). An improved immunohistochemical diagnostic technique for canine leptospirosis using antileptospiral antibodies on renal tissue. *J Vet Diagn Invest*, 14(1):20-4.
- Yan, Y., Chen, Y., Liou, W., Ding, J., Chen, J., Zhang, J. (2003). An evaluation of the serological and epidemiological effects of the outer envelope vaccine to leptospira. *J Chin Med Assoc*, 66(4):224-30.

PALUDISMO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López

El paludismo debe considerarse una emergencia médica debido a la rápida progresión y desarrollo de complicaciones, en ocasiones graves y mortales. Esta afección constituye un problema de salud pública, donde el control de los vectores no ha sido totalmente exitoso. Los casos de paludismo grave con frecuencia son causados por *Plasmodium falciparum*. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para paludismo grave incluyen: afección de los sistemas nervioso, respiratorio, renal y hematopoyético. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda asociado a paludismo se presenta en alrededor del 10 % de los casos graves con una mortalidad superior al 80 %.

En el año 2017 se reportaron 219 millones de seres humanos que contrajeron el maludismo o malaria y de ellos 435 000 murieron. El agente causal de la malaria o paludismo es un pequeño protozoo, perteneciente al género *Plasmodium*, que tiene algunas especies. De las 172 especies de *Plasmodium* se reportan solo cinco especies que pueden afectar a los seres humanos, estas son *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* y *Plasmodium knowlesi*, esta última más frecuente en el sudeste de Asia; el *P. falciparum* en África, y el *Plasmodium vivax* y *P. malariae* son más frecuentes en Europa y las Américas.

El número anual de infecciones por paludismo en viajeros procedentes de zonas industrializadas en el mundo es cerca de 500 millones y se informan de 1 a 3 millones de muertes. La cantidad de casos ha aumentado debido al incremento en el número de viajeros a zonas endémicas, falta de profilaxis adecuada y la prevalencia cada vez mayor de parásitos resistentes a los fármacos empleados para su tratamiento. El paludismo no complicado, tratado de forma adecuada, tiene una tasa de mortalidad del 1 %, sin embargo, la mortalidad aumenta de manera súbita cuando un órgano vital deja de funcionar correctamente o la proporción de eritrocitos infectados supera el 3 %.

El paludismo debe considerarse una emergencia médica no solo por su carácter epidémico, sino debido a la rápida progresión y desarrollo de complicaciones graves y mortales.

Existe controversia de que solo *Plasmodium falciparum* ocasiona paludismo grave, ya que algunos autores indican que cuando se corrobora *Plasmodium vivax* en un paciente con insuficiencia multiorgánica debe considerarse una infección mixta con *Plasmodium falciparum*.

Otros sugieren que *Plasmodium vivax* es capaz de provocar afección multiorgánica, incluso, se critica la denominación “paludismo benigno” cuando es causado por este microorganismo, porque pueden existir casos de muerte. En una serie de 59 pacientes con paludismo grave, tratados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Municipal de Waspam, en la República de Nicaragua durante el segundo semestre del año 2012, 35 fueron por *P. falciparum* (59,3 %), 11 por *P. vivax* (18,6 %) y 13 mixtos (22 %), fallecieron 6, todos con *P. falciparum* (10,2 %).

El paludismo, conocido también como malaria por su origen etimológico, que en latín significa “mal aire”, fue causante de muchas muertes en el ejército americano en el Pacífico durante la Segunda Guerra Mundial y en Vietnam, que las bajas por heridas de guerra.

Cuba es un país que erradicó el paludismo en la década de 1960 y ya no existe en el país paludismo autóctono, pero aun esporádicamente pueden ingresar extranjeros que visitan Cuba con paludismo y sus complicaciones, miles de médicos cubanos trabajan en zonas endémicas de paludismo y necesitan conocer las principales particularidades de esta enfermedad y sus complicaciones graves, esta es la razón por la cual el tema aparece en esta obra.

Antecedentes

El paludismo es una de las enfermedades que ha padecido el hombre desde tiempos remotos, probablemente desde que la especie humana se diferenció como tal. Se encuentra citado en los antiguos documentos literarios, como las escrituras chinas y los papiros egipcios.

Las descripciones más completas del paludismo fueron hechas en la Roma Antigua, donde la malaria causó más estragos que en cualquier otro país europeo. Desde el siglo I a.C. los escritores romanos Marco Terencio Varron y Columela, asociaron la propagación del paludismo con la existencia de mosquitos.

En 1631, Don Juan de Vega usó la infusión de la corteza de la quina para tratar y curar de malaria a Don Luis Gerónimo de Cabrera y Bobadilla, IV Conde de Chinchón; siete años más tarde, su uso se extendió a toda Europa.

En 1880, Charles Louis Alphonse Laveran, un cirujano militar francés, descubrió el agente causal de paludismo y demostró que era un “microorganismo de naturaleza animal”, por lo cual recibió más tarde (1907) el Premio Nobel de Medicina. Ha sido tan preocupante para la comunidad científica mundial el problema de la malaria, que ya cinco investigadores han obtenido el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, por sus resultados en investigaciones al respecto, estos son: Ronald Ross, en 1902 por el descubrimiento y significación de los mosquitos en la biología de los agentes causales de la malaria; Julius Wagner recibió el Nobel en 1927 por la inducción de la malaria durante el uso de procedimientos de piroterapia en el tratamiento de la demencia paralítica; en 1947 Paul Müller lo recibió por el desarrollo de la fórmula sintética del pesticida dichlorodiphenyltrichloroethane, y por último, el chino Youyou Tu en el 2015 por el aislamiento del principio activo de la artemisinina a partir de la planta *Artemisa annua*, el cual ha demostrado ser muy útil para el tratamiento de la malaria.

En 1885 Danileuski describió el paludismo aviar. Cuatro años más tarde Sajaron hizo por primera vez la descripción detallada de *Plasmodium falciparum*. En 1890 Romanowski introdujo en el estudio microscópico de los plasmodios el método panóptico de coloración con azul de metileno y eosina.

En 1897 Ross descubrió al transmisor del paludismo, el cual resultó ser un díptero del género *Anopheles*, y más tarde, todos los estadios morfológicos de la esporogonia que se desarrolla en el mosquito, confirmados experimentalmente por Bastianelli, Gignami y Grassi un año después al trabajar con mosquitos alimentados con sangre de enfermos de paludismo. En 1922 fue descubierto *P. ovale* en África.

En 1934 Raffaele y colaboradores descubrieron las fases exoeritrocíticas pigmentadas en el ciclo esquizogónico de los plasmodios del paludismo de las aves. En 1948 Garnham hizo lo propio con *P. cynomolgi* en los monos, y el mismo año describió la fase exoeritrocítica de *P. vivax* en los hepatocitos humanos.

Epidemiología

La tasa de mortalidad por malaria se ha reducido en más del 45 % desde el año 2000, a nivel mundial, y en el 49 % en la región de África (OMS).

En su forma más grave, la malaria ocasiona elevada tasa de mortalidad, especialmente entre los jóvenes, y aún constituye a nivel global una de las causas principales de defunción en la infancia, con el 90 % en niños menores de 5 años. En Colombia, con 701 182 casos de malaria en los años de 2000 a 2005, y distribución del 59 % (416 186) para *P. vivax* y el 39 % (274 502) para *P. falciparum*, lo que representa un problema de salud pública. En ese país el problema se incrementa debido a que cerca del 85 % del territorio colombiano está por debajo de los 1600 m sobre el nivel del mar, altitudes en las cuales vive el Anopheles, vector de la enfermedad, y casi el doble se reportó en adultos colombianos durante ese periodo. En Cuba se reportaron 6 enfermos con paludismo en el año 2011 (2 masculinos y 4 femeninos), con una tasa de 0,1x100 000 habitantes, no hubo fallecidos. Fue mayor en el año 2012 con 18 enfermos (14 masculinos y 4 femeninos) para una tasa de 0,2x1 000 000 habitantes, solo se reportó un fallecido.

Aproximadamente la mitad de la población mundial corre el riesgo de padecer paludismo. La mayoría de los casos y las muertes se registran en África Subsahariana, no obstante, también se ven afectadas Asia, Latinoamérica y, en menor medida, Oriente Medio y algunas zonas de Europa. En 2013 el paludismo estaba presente en 97 países y territorios.

Entre los grupos de población que corren riesgo especial se encuentran:

- Los niños pequeños en zonas con transmisión estable que todavía no han desarrollado inmunidad protectora frente a las formas más graves de la enfermedad. Este grupo de niños son los que más contribuyen a la mortalidad mundial por paludismo.
- Las embarazadas no inmunes. El paludismo produce tasas elevadas de aborto (hasta el 60 % en el caso de la infección por *P. falciparum*) y tasas de mortalidad materna entre el 10 y el 50 %.
- Las embarazadas semiinmunes en zonas con alta transmisión, el paludismo puede provocar abortos y bajo peso al nacer, especialmente durante los dos primeros embarazos. Se calcula que por año mueren 200 000 lactantes como consecuencia del paludismo adquirido durante el embarazo.
- Las embarazadas semiinmunes infectadas por el VIH en zonas con transmisión estable, corren mayor riesgo de sufrir paludismo en todos sus embarazos. Las mujeres con infección palúdica placentaria también presentan mayor riesgo de transmitir la infección a sus hijos recién nacidos.
- Los pacientes con VIH/sida.
- Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas corren mayor riesgo de sufrir el paludismo y sus consecuencias, pues carecen de inmunidad.
- Los emigrantes de zonas endémicas y sus hijos residentes en zonas no endémicas también corren mayor riesgo cuando vuelven de visita a sus países, debido a la inexistencia o atenuación de la inmunidad.

Etiología y patogénesis

El paludismo se origina por protozoarios que pertenecen al género Plasmodium. Cinco especies del género son parásitos en el ser humano: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. falciparum*, *P. Knowlesi*, de ellos el *P. falciparum* es el que más se encuentra involucrado en los casos de malaria grave, que deben siempre ser ingresados en las salas de cuidados intensivos.

Los esporozoitos del microorganismo penetra al huésped humano por la picadura de la hembra infectada del mosquito Anopheles y llegan al hígado, donde se reproducen en las células parenquimatosas (fase preeritrocitaria). La progenie de los parásitos (merozoitos) rompe los hepatocitos e invade los glóbulos rojos (fase eritrocítica), para metabolizar la fracción proteica de la hemoglobina y madurar de merozoito a trofozoito, proceso denominado esquizogonia. Los ciclos de reproducción intracorpúscular, ruptura y reinvasión son los responsables de los episodios de escalofríos y fiebre con la cascada fisiopatológica derivada de esta infección, que se traduce en las manifestaciones clínicas.

En el mundo existen unas 20 especies diferentes de Anopheles que tienen importancia local. Todas las especies importantes como vector, pican por la noche. Estos mosquitos se crían en agua dulce de poca profundidad (charcos, campos de arroz o huellas de animales). La transmisión es más intensa en lugares donde los vectores tienen una vida relativamente larga, que permite que el parásito tenga tiempo para completar su desarrollo en el interior del mosquito y cuando el vector prefiere picar al ser humano antes que a otros animales. Por ejemplo, la larga vida y la fuerte preferencia por los humanos que presentan las especies que actúan como vector en África son la causa de que más del 85 % de las muertes por paludismo se registren en ese continente.

La transmisión también depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional, que alcanza su máxima intensidad durante la estación lluviosa e inmediatamente después. Pueden suceder epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen de manera súbita la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes.

La inmunidad humana es otro factor importante, especialmente entre los adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa. La inmunidad se desarrolla durante años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección provoque enfermedad grave. Es por ello que la mayoría de las muertes registradas en África corresponden a niños pequeños, mientras que en zonas con menos transmisión y menor inmunidad se encuentran en riesgo todos los grupos de edad.

El Plasmodium también puede transmitirse por hemotransfusión y vía congénita. En los países industrializados la mayoría de los casos ocurre a través de inmigrantes o personal militar que regresan de zonas endémicas.

El deterioro clínico casi siempre aparece entre 3 y 7 días de haber iniciado con fiebre. Las complicaciones incluyen afección a los sistemas: nervioso, respiratorio, renal y hematopoyético. La acidosis metabólica e hipoglucemia son comunes.

En los casos de paludismo grave no debe retrasarse su manejo en las unidades de cuidados intensivos y debe considerarse una intervención temprana cuando existe falla en el manejo farmacológico.

Manifestaciones clínicas

En la tabla 180.1 se observan las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad, estimada en varias series.

Tabla 180.1. Frecuencia de signos y síntomas en el paludismo

Signos y síntomas	Porcentaje
Fiebre	95
Vómito	58
Escalofrío	48
Sudación	37
Diarrea	27
Ictericia	21
Hepatomegalia	15
Convulsiones	9

Tabla 180.1. Continuación.

Signos y síntomas	Porcentaje
Hematuria	8
Oliguria	4
Coma	2
Poliuria	2
Anuria	2
Petequias	2
Epistaxis	2
Equimosis	0,5

Existen criterios diagnósticos de la OMS publicados en 1990 y los adicionados en el año 2000 para paludismo grave.

Los criterios diagnósticos de la OMS para paludismo grave (1990) son:

- Malaria cerebral: coma no atribuible a otra causa con una escala de Glasgow menor que 8, que persiste por lo menos 30 min después de una convulsión generalizada, se caracteriza por pérdida progresiva de la conciencia y convulsiones, estas últimas, pueden generalizarse con características tónico-clónicas, clínicamente inaparentes acompañadas de defecto motor sutil o parcial. Los factores que contribuyen a la malaria cerebral son: hipoglucemia, acidosis, hiperpirexia, estados posictales y efecto de medicación anticonvulsiva, debe hacerse un minucioso diagnóstico diferencial con la meningitis bacteriana o viral, el hematoma yuxtadural o la sepsis. La malaria cerebral bien tratada puede solucionarse sin secuelas y recuperarse totalmente la función neurológica, pero en algunos se desarrolla psicosis, ataxia cerebelar, rigidez extrapiramidal, hemiplejía o alteraciones cognitivas y/o del lenguaje.
- Anemia normocítica grave: hematócrito menor que el 20 %, hemoglobina menor o igual que 5 g/dL. Los individuos no inmunes pueden manifestar signos y síntomas de anemia grave a pesar de tener cifras de hemoglobina mayor o igual que 5 g/dL debido a la deshidratación, cuenta parasitaria mayor que 10 000/ μ L.
- Insuficiencia renal: gasto urinario menor que 400 mL/24 h en adultos y creatinina sérica mayor que 3,0 mg/dL, a pesar de una recuperación de volumen adecuada es siempre un índice de que existe malaria grave.
- Edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo: infiltrados radiológicos bilaterales, relación PaO₂/FiO₂ menor que 200, ausencia de fallo cardiaco o PCP menor que 18 mmHg.
- Hipoglucemia: Glucosa sérica menor que 40 mg/dL y puede contribuir a la disminución de la conciencia y aparición de convulsiones.
- Estado de *shock* (malaria álgida): presión arterial sistólica menor que 80 mmHg o media menor que 60 mmHg, el *shock* en la malaria es prácticamente indistinguible del *shock* provocado por bacterias gramnegativas y debe tenerse en cuenta que con frecuencia el *shock* séptico por bacterias gramnegativas se puede asociar a la malaria grave con estado de *shock*.
- Sangrado anormal y/o coagulación intravascular diseminada: sangrado espontáneo o evidencia de laboratorio de coagulación intravascular diseminada.
- Convulsiones generalizadas mayor que 3 convulsiones en 24 h.
- Acidosis/acidemia: pH arterial menor que 7,25 o HCO₃ menor que 15 mmol/L.
- Hemoglobinuria macroscópica: hemólisis no secundaria a deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que se caracteriza por la orina de color oscuro, que también se le ha llamado "*fiebre de aguas negras*" muy distinta de la apariencia roja de la hematuria.

Los criterios adicionados de la OMS (2000) son:

- Conciencia alterada: obnubilado, pero se le puede despertar.
- Debilidad extrema: postración, incapacidad de sentarse sin ayuda.
- Hiperparasitemia: definida por la Organización Mundial de la Salud para áreas endémicas como la densidad de parásitos mayor o igual que 500 000/μL ($\pm 10\%$ de parasitemia) y se asocia con frecuencia a la anemia grave, hipoglucemia, signos de malaria cerebral e insuficiencia renal.
- Hiperpirexia: temperatura corporal mayor que 40 °C, contribuye a la gravedad de la malaria debido a su asociación con convulsiones febriles. Puede ser irregular (sobre todo con *Plasmodium falciparum*) y no necesariamente tener un patrón terciario que es lo habitual, puede llevar a retraso en el diagnóstico y tratamiento, además, el cuadro febril suele estar enmascarado por los antipiréticos.
- Hiperbilirrubinemia: bilirrubina total mayor que 2,5 mg/dL indica malaria grave y preámbulo o realidad de insuficiencia hepática concomitante.

La alteración del estado de la conciencia, aunque este se atribuye a la hipoxemia, se considera un criterio diagnóstico por la Organización Mundial de la Salud:

- Postración o debilidad: es uno de los primeros síntomas de los pacientes, está vinculada con la depleción de líquidos y electrolitos.
- Sangrado anormal o coagulación intravascular diseminada: los enfermos presentan petequias, trombocitopenia grave hasta 10 000 plaquetas/mm, que requieren en ocasiones transfusión de concentrados plaquetarios. Puede documentarse alteración del fibrinógeno o productos de degradación de la fibrina. La coagulación intravascular diseminada suele ocurrir en el 10 % de los casos, es más común en pacientes inmunodeficientes con paludismo importado.
- Vómitos repetitivos están muy asociados a la hipovolemia, pueden complicar el tratamiento oral de la malaria grave.
- Tendencia significativa a no ingerir alimentos o agua.

Está publicado que aun con adecuada profilaxis, existen casos graves, sobre todo en individuos no inmunes al paludismo.

La trombocitopenia es más común en los pacientes con paludismo por *P. falciparum*, se reporta en algunas series en casi el 40 % de los casos, con mortalidad del 16 % debido a esta complicación. Aunque no se considera un criterio diagnóstico de paludismo, puede haber neutropenia grave como otro aspecto clínico tan complicado que se trata durante los primeros 5 días con factor estimulante de los granulocitos.

Se informa que los pacientes con paludismo grave tienen leucocitosis, por lo que ante el hecho de haber documentado infección bacteriana sobreagregada, es posible que este hallazgo sea secundario a sepsis grave más que a paludismo. Sin embargo, otra posibilidad diagnóstica en los casos de pancitopenia grave es la complicación con el síndrome hemofagocítico, ya sea por infección parasitaria generalizada o por sobreinfección.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Aunque los signos y síntomas no sean identificados fácilmente, se toma como elemento clínico de referencia el cuadro febril que presente el paciente, de acuerdo con las consideraciones siguientes:

- En zonas de bajo riesgo de transmisión de malaria se debe sospechar con antecedente de exposición a la enfermedad y cuadro febril de tres días sin otras enfermedades que afecten gravemente al paciente.
- En zonas con alto riesgo de transmisión, el diagnóstico clínico se basa en el cuadro febril durante 24 h de evolución, cuadro de anemia donde la palidez de las palmas de las manos es el signo más fiable en la población infantil, o combinación de ambos.

Para los casos de malaria grave, con antelación se enunciaron los elementos clínicos más relevantes.

El elemento más importante para el diagnóstico clínico de paludismo es tener la sospecha. El diagnóstico diferencial debe hacerse con meningitis, encefalitis (incluso rabia), epilepsia, fiebre tifoidea, sepsis, influenza, dengue, enfermedad por arbovirus, hepatitis, leptospirosis, fiebre recurrente, fiebre hemorrágica, tifo murino, gastroenteritis y tripanosomiasis, fiebre entérica, bacteriemia/sepsis, eschistosomiasis aguda (fiebre de Katayama), tripanosomiasis del Este Africano (enfermedad del sueño) y fiebre amarilla.

Diagnóstico parasitológico

En la mayoría de los casos el frotis de sangre periférica, coloreado por Giemsa y observado en un microscopio de luz (gota gruesa) realizado por personal con experiencia, revela la existencia del parásito, lo que reduce el retraso en el manejo y en el diagnóstico. La sensibilidad de este método depende de la experiencia profesional del técnico de laboratorio clínico, y es posible detectar infección malarica con concentraciones entre 10 y 100 parásitos/ μL de sangre, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de malaria y obliga a repetir la prueba 3 veces con intervalos de tiempo entre 12 y 24 h, si aún se sospecha de la enfermedad desde el punto de vista clínico. Se pueden realizar frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea para su tinción.

Con frecuencia mientras más parásitos se encuentren, más grave es la enfermedad, sin embargo, en algunos casos de paludismo grave se manifiestan bajas concentraciones de parasitemia. Existe diferencia significativa entre el número de parásitos en sangre periférica y el número de células secuestradas, por lo que el monitoreo frecuente de la parasitemia cada 4-6 h es importante en los primeros 2-3 días de tratamiento.

Por lo general, si más del 50 % de los parásitos en sangre periférica se encuentran en un estado de anillo grueso (diámetro del núcleo menor que 50 % del diámetro del anillo citoplasmático), el pronóstico es relativamente bueno. Si más del 20 % de los parásitos contienen un pigmento visible (trofozoitos maduros o esquizontes), el pronóstico es malo.

Los *test* de diagnóstico rápido para la detección de antígenos en la sangre son inmunocromatográficos para probar la presencia de antígenos del parásito. Es la prueba de elección recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la malaria en áreas endémicas, no requiere equipo especial ni gran experiencia o conocimientos para realizarla. La sensibilidad de los *test* de diagnóstico rápido depende del antígeno seleccionado y representado en el *test*, uno de los más usado hoy día es el histidine rich protein 2 (HRP 2), aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, siglas en inglés) en el 2007; se considera positivo cuando existen entre 50 y 100 parásitos/ μL (HRP 2) o menor que 100 parásitos/ μL . Para la aplicación de este método se recomienda disponer de un técnico de laboratorio experimentado que analice un frotis al microscopio (gota gruesa), elemento confirmatorio mayor. La disponibilidad de este método no existe en todas las áreas endémicas.

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o *test* moleculares es otro método directo para la identificación de la malaria, mucho más sensible y específico que los anteriores métodos convencionales directos ya descritos, puede detectar hasta la presencia de 1 parásito/ μL , además, con este se confirma la existencia de ácido nucleico parasítico, pero la determinación de sus

resultados no es suficientemente rápida, es un método costoso, por tanto, no utiliza con preferencia como diagnóstico en áreas endémicas; se indica para precisar diagnósticos que resultan difíciles y para monitorear los resultados del tratamiento antimalárico.

Los métodos indirectos determinan la presencia de anticuerpos para agentes causantes de malaria. Los dos métodos más empleados son la inmunofluorescencia y el *enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) o sistema ultramicroanalítico (Suma), en personas con alto riesgo de malaria, como donantes de sangre y mujeres embarazadas. La inmunofluorescencia es sensible y específica, pero no deseable para grandes números de muestras; el Elisa y el Suma con mayor frecuencia se utilizan para los propósitos antes mencionados.

Tratamiento

Los principios generales para el tratamiento del paludismo grave son:

- Establecer una vía aérea segura, ventilación adecuada y acceso vascular como parte del algoritmo de tratamiento del paciente en estado crítico.
- Indicar tratamiento antipalúdico por vía intravenosa, aun cuando el paciente pueda ingerir medicamentos por vía oral.
- Realizar una hemotransfusión de recambio si la parasitemia es mayor que el 10 % en pacientes graves, especialmente aquellos donde el deterioro continúa a pesar de recibir quimioterapia adecuada.
- Recordar, en los casos de paludismo grave, los medicamentos de elección son la quinina, quinidina y derivados de la artemisinina. Los medicamentos antipalúdicos como mefloquina, halofantrina, atavaquona, doxiciclina y tetraciclina no se recomiendan en los casos graves como medicamentos primarios.
- Evitar y tratar la hipoglucemia, sobre todo cuando se ha recibido tratamiento con quinina.
- Realizar monitoreo cardíaco continuo, principalmente el QT cuando se utiliza quinidina.
- Prescribir antibióticos de amplio espectro en caso de choque.
- La falta de profilaxis voluntaria, el retraso inicial en el diagnóstico y la evolución de la enfermedad a un cuadro de paludismo grave originan la necesidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos con apoyo ventilatorio mecánico, tratamiento intravenoso con aminas vasoactivas y fármacos antipalúdicos, así como tratamiento con antibióticos de amplio espectro, por sobreinfección y hemotransfusiones.
- Durante los 2 o 3 primeros días de tratamiento es conveniente medir la parasitemia cada 4 o 6 h, que con cualquier grado de esta el pronóstico empeora cuando se encuentra mayor porcentaje de formas maduras en los extendidos de sangre. En general, se considera que cuando existen más del 20 % de parásitos en forma de esquizontes, el pronóstico es malo.

Atención de enfermería

Se fundamenta en la valoración e identificación de:

- Alteración del estado de la conciencia.
- Alteración en la eliminación urinaria.
- Déficit en el volumen de líquidos.
- Cambios en la temperatura corporal.
- Dolor.
- Presencia de convulsiones.

Las acciones están encaminadas hacia:

- Comprobar la glucemia.

- Iniciar hidratación por vía parenteral.
- Evaluar cada 2 h el estado de hidratación.
- Informar al médico si la eliminación urinaria es igual o inferior a 50 mL/h.
- Cambio de posición del paciente cada 2 h.
- Administrar los medicamentos formulados por el médico.
- Observar signos de toxicidad por los medicamentos.
- Control de signos vitales.

Tratamiento médico

- Iniciar tratamiento farmacológico intravenoso.
- Hospitalizar en una unidad de cuidado intensivo.
- Evaluar la presencia de posibles complicaciones e iniciar su tratamiento. El manejo se hace de la forma siguiente:
 - Adultos: quinina 20 mg/kg de peso en dosis inicial diluida en 10 mL/kg de peso de solución salina normal para pasar en 4 h. Ocho horas después de empezar la dosis de carga se continúa con 10 mg/kg de quinina. Esta dosis se mantiene cada 8 h hasta que el paciente pueda ingerir tabletas. La dosis por vía oral es 10 mg/kg. El tratamiento se mantiene hasta completar 7 días.

Se ha informado que el fallo de un órgano sucede en el 60 % de los casos de paludismo grave con una mortalidad del 7 %; cuando fallan dos o más órganos (33 %) la mortalidad es cercana al 50 %.

Los indicadores de mal pronóstico en el paludismo grave son:

1. Indicadores clínicos:

- Edades extremas de la vida y embarazadas.
- Acidosis respiratoria.
- Estado de *shock*.
- Disfunción orgánica múltiple.
- Convulsiones presenciadas o reportadas.
- Coma profundo.
- Ausencia de reflejo corneal.
- Rigidez, descerebración, decorticación u opistótonos.
- Papiledema y/o edema retiniano.

2. Indicadores de laboratorio:

- Hiperparasitemia (mayor que 250 000/μL o mayor que el 5 %).
- Esquizontemia periférica.
- Leucocitosis (mayor que 12 000/μL).
- Parásitos maduros pigmentados (mayor que el 20 % de parásitos).
- Leucocitos con polimorfonucleares en sangre periférica con pigmento malárico (mayor que el 5 %).
- Volumen celular sanguíneo menor que el 15 %.
- Hemoglobina menor que 5 g/dL.
- Glucosa menor que 40 mg/dL.
- Urea mayor que 60 mg/dL.
- Creatinina mayor que 3 mg/dL.
- Ácido láctico mayor que 5 mmol/L.
- Elevación de más de tres veces de lo normal de aminotransferasas.
- Incremento de concentraciones plasmáticas de 5'-nucleotidasa.
- Concentraciones bajas de antitrombina III.

- Concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral.
- En líquido cefalorraquídeo ácido láctico mayor que 6 mmol/L y glucosa baja.

Los errores más comunes en el abordaje del paciente con paludismo grave son:

1. Errores en el diagnóstico:

- No pensar en el diagnóstico típico o atípico de paludismo.
- Fallo en la obtención de historia de exposición (historia de viajes).
- Menospreciar la gravedad del cuadro.
- No realizar el examen de gota gruesa.
- Fallo en la identificación de *P. falciparum* coexistente con *P. vivax*.
- No identificar hipoglucemia.
- Fallo en diagnosticar infecciones asociadas.
- Fallo en el reconocimiento de acidosis metabólica.
- Confundir el diagnóstico con influenza, encefalitis, hepatitis, tifo, etc.
- No realizar exploración de fondo de ojo en búsqueda de papiledema y hemorragias retinianas.

2. Errores en el manejo:

- Retraso en el tratamiento con antipalúdicos.
- Uso de terapia inapropiada:
 - Cloroquina en áreas de resistencia.
 - Mantener o retirar terapia contra paludismo de forma injustificada.
 - Ruta de administración y dosis inapropiadas.
 - Fallo para prevenir efecto acumulativo de drogas antipalúdicas.
 - No realizar en forma oportuna cambio de terapia intravenosa a oral.
 - Uso de terapias no probadas o potencialmente peligrosas.
 - No revisar la terapia antipalúdica en un paciente cuya condición clínica se está deteriorando.
 - No obtener antecedente de quimioterapia previa o reciente.
 - Error en la administración de fluidos y corrección acidobásico y electrolítica.
 - Intubación endotraqueal no necesaria o retraso en la intubación en casos necesarios.
 - Fallo en diagnosticar y tratar el edema pulmonar.
 - Fallo en establecer necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.
 - Fallo en establecer medidas para prevenir broncoaspiración.
 - Fallo en reconocer el tiempo de inicio de antibióticos cuando son necesarios.
 - No reconocer ni tratar las convulsiones.

Existen 14 drogas antimaláricas en la lista que la Organización Mundial de la Salud actualiza cada 2 años, para tratar la malaria grave y la no grave, aunque es raro encontrar una zona endémica o países que dispongan de todas las variantes medicamentosas, debido al desarrollo de la farmacoresistencia en las cepas de *Plasmodium falciparum* que, según su magnitud, prácticamente determinan la necesidad de drogas antimaláricas disponibles y su uso como drogas de primera línea. Se relacionan a continuación las drogas antimaláricas que con mayor frecuencia se utilizan.

Quinina. Descubierta en el año 1600, para su uso contra *Plasmodium* y actualmente para *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina. Se presenta en tabletas de 100 mg, se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal, no debe utilizarse en la malaria si ya el paciente está recibiendo tratamiento con primaquina, ya que se potencia la toxicidad. Se administra una dosis de 100 mg cada 8 h durante 7 días a los pacientes con *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina; el artemeter lumefrantina aumenta los efectos de la quinacrina.

Cloroquina. Su presentación es en tabletas de 150 mg. El alemán Hans Andersag la sintetizó; cada tableta contiene 250 mg de difosfato de cloroquina. Se absorbe total y rápido, se distribuye de manera amplia en los tejidos corporales, se alcanzan concentraciones máximas en sangre a las 3 h. El tratamiento de la malaria requiere concentraciones entre 96 y 192 g/L, se metaboliza en el hígado y su principal metabolito es la monodesetilcloroquina, que tiene aún débil actividad antipalúdica; casi la mitad de sus concentraciones en sangre se excreta por la orina. Se emplea para tratar diferentes especies de *Plasmodium vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* y cepas de *Plasmodium falciparum* sensibles a ella.

Como cada tableta contiene 250 mg de fosfato de cloroquina, se recomienda como dosis de ataque, para el *Plasmodium falciparum* sensible, administrar 4 tabletas al comienzo (600 mg de cloroquina base o 1000 mg de fosfato de cloroquina), seguido de 6 a 8 h después por dos tabletas de cloroquina (300 mg de cloroquina o 500 mg de fosfato de cloroquina) y la misma dosis el segundo y tercer días, con una dosis total de 1500 mg de cloroquina base administrados en 3 días. En los niños se administra por vía oral una dosis de 10 mg de cloroquina base/kg seguido de una dosis de 5 mg/kg entre 6 y 8 h después y 5 mg/kg a los 2 días siguientes para completar una dosis total de 25 mg de cloroquina base en 3 días.

Primaquina. Es un derivado de las 8-aminoquinolinas, descubierto en 1953. Cada tableta revestida contiene 15 mg de fosfato de primaquina; se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal, y alcanza concentraciones plasmáticas pico entre 2 y 3 h, pero luego disminuye en las próximas 24 h hasta casi desaparecer; se distribuye en bajas concentraciones en hígado, pulmones, cerebro, corazón, y músculo esquelético, posee una vida media de 7 h, y el 1 % se excreta por la orina como droga intacta; está indicada especialmente para tratar *P. vivax* y *P. ovale*. La dosis recomendada es 15 mg de primaquina base una vez al día durante 14 días, por vía oral; en algunas cepas de *P. vivax*, sobre todo las procedentes del sudeste de Asia, se recomiendan dosis de 30 mg de primaquina base durante 14 días.

Doxyciclina. Descrita en 1960. Es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas, que se presenta en tabletas de 100 mg, y entre sus indicaciones puede usarse para tratar la malaria por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, la dosis recomendada es de 100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días.

Mefloquina. Descrita en 1971, su presentación es en tabletas de 250 mg que contiene 274,09 mg de clorhidrato de mefloquina. La edad, el origen étnico, el embarazo y la malaria pueden modificar su farmacocinética, pero no afectan las dosis recomendadas. Se absorbe lentamente en el tracto digestivo y se alcanzan concentraciones picos entre 6 y 24 h después de una dosis oral de 250-1250 mg. Su volumen de distribución es 20 mL/kg, que disminuye en casos de malaria y parece aumentar en casos de embarazo; el 98 % se une a las proteínas, atraviesa la barrera placentaria, y la excreción en la leche materna es mínima. Se metaboliza en el hígado en dos metabolitos: el ácido carboxílico, inactivo contra *P. falciparum*, se elimina mediante biotransformación hepática y su vida media de eliminación es 21 días (2-4 semanas), aunque presenta mucha variabilidad entre individuos, y se reduce cuando existe malaria. Se cree que posee una extensa recirculación enterohepática, la cual se elimina por la hemodiálisis.

Se recomienda su uso para el *P. falciparum* y *P. vivax*, especies resistentes a la cloroquina. La dosis recomendada para erradicar el parásito es de 20 a 25 mg/kg hasta un máximo de 1,5 g en dosis única o cada 6-8 h. No debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo, y evitar su uso durante la lactancia materna. Su empleo junto con antiarrítmicos del tipo de la amiodarona, betabloqueadores, antagonistas de calcio y quinidina pueden provocar bradicardia, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares y su uso asociado con anticonvulsivos (ácido valproico, carbamazepina, fenitoína y etosuximida) suelen reducir el control de las convulsiones; su combinación con la cloroquina y la quinina puede causar convulsiones.

Proguanil y atovaquones proguanil. El proguanil descrito en 1945 y el atovaquone en 1991 y su combinación, salió al mercado en el 2000 con el nombre de malranone, el cual ha probado ser un eficaz medicamento antimalárico debido al efecto sinérgico de dos mecanismos de acción diferentes: el proguanil es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa a través de su metabolito cicloguanil, que dificulta la síntesis de deoxytimidilato. El atovaquones actúa como inhibidor del citocromo bc1, que bloquea el transporte de electrones mitocondrial; no existe en la farmacopea cubana actual, es un derivado de las biguanidas (proguanil), se utiliza para eliminar parásitos del género *Plasmodium* ubicados en los tejidos; su mecanismo de acción es antagonizar el ácido fólico, puede desarrollar resistencia con rapidez y provocar manifestaciones gastrointestinales y neuropáticas; en altas dosis causa anemia megaloblástica. La unión atovaquone/proguanil aún se emplea para tratar especies de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina.

Pirimetamina. Descrita en 1953. Su presentación es en tabletas de 25 mg, se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente en el organismo, alcanza las mayores concentraciones en los glóbulos blancos y rojos, pulmones, hígado y bazo, atraviesa la placenta y posee elevada unión a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo ocurre en el sistema microsomal hepático, se excreta fundamentalmente por la orina (del 20 al 30 % de forma íntegra) e igualmente se elimina por la leche materna; su vida media es de 96 h.

Esta droga se indica en la profilaxis y tratamiento de la malaria causada por *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*; actúa de manera sinérgica con las sulfonamidas. Se une e inhibe de forma reversible a la enzima dehidrofolato reductasa del protozoo, de tal manera, que bloquea la conversión del ácido dehidrofólico a su forma funcional –el ácido tetrahidrofólico–, lo cual provoca un agotamiento de las reservas de folato (cofactor esencial en la biosíntesis de ácidos nucleicos) interfiriendo con la producción de proteínas y de ácido nucleico del *Plasmodium*.

Cuando se administra con sulfamidas ocurre sinergismo, el cual se atribuye a que inhibe la producción de tetrahidrofolato en dos pasos secuenciales de su biosíntesis. Es efectiva frente a las formas eritrocíticas asexuales, y en menor grado contra las formas tisulares del *P. falciparum*. La dosis recomendada es de 50 a 200 mg/día más sulfadiazina (100-250 mg) cada 6 h durante 2 días, seguido de pirimetamina (25-50 mg/día) más sulfadiazina (125-500 mg) cada 6 h durante 2-4 semanas, en pacientes inmunocompetentes.

Artemisinina. Esta droga se utiliza en China desde hace más de 2000 años para controlar la fiebre, proviene de la *Artemisa annua* (*qing hao*); es una planta herbaria que da lugar a tres derivados (artesanato, artemeter y arteether) semisintéticos que son prodrogas, las cuales en su metabolismo se transforman en dehidroartemisinina (principio activo) y son muy efectivas contra parásitos multiresistentes, provocando rápida disminución de la parasitemia, mejoría clínica entre 24 y 36 h y reducción de la mortalidad del 22 al 35 %, al compararla con la quinina parenteral.

La artemisinina fue aislada en 1971 por el chino Youyou Tu, quien logró rescatarla al presente desde un largo y azaroso pasado, y demostrar su efectividad contra todas las cepas de *Plasmodium falciparum* multiresistentes, que de esta manera se convirtió en el tratamiento de elección para el *Plasmodium falciparum* en la mayoría de los países del mundo. Su mecanismo de acción ha sido muy polémico, pero se acepta que esta molécula se activa mediante el hem para generar radicales libres, que a su vez aportan las proteínas necesarias para la sobrevivencia del parásito; otros mecanismos de acción relacionados con las proteínas del parásito continúan en estudio, con el propósito de establecer un mecanismo de acción sin polémica.

Tanto la artemisinina como sus derivados semisintéticos poseen un comienzo de acción rápido y alcanzan su pico máximo en 2 h, por lo cual la Organización Mundial de la Salud recomendó asociarlos a otro antimalárico con efecto más duradero contra el *Plasmodium falciparum*, labor que se realiza desde hace más de 10 años.

Más adelante aparecen las características, asociaciones y dosis de estos medicamentos antimaláricos, que forman parte de la *terapia combinada* con la artemisinina y sus derivados sintéticos para el tratamiento de primera línea de la malaria. Como se ha mencionado, no todos los países tienen aprobado el uso de estas drogas antimaláricas y sus combinaciones, de manera que esta información busca el objetivo de ofrecer al intensivista los datos necesarios para conocer la situación particular del lugar donde se encuentra trabajando, que incluye la resistencia de los Plasmodium que afectan la población, decidir la terapéutica más apropiada a partir de las drogas antimaláricas disponibles con que cuenta.

Arthemeter-Humefantrine. La lumefrantrina o lumefrantrina se sintetizó en 1976, como parte de un proyecto de investigación chino para drogas antimaláricas. Cuando se mezcla con la artemisinina recibe el nombre de *coartem*. Se presenta en tabletas que contienen 20 mg de artemether y 120 mg de lumefrantrina, o 40 mg de artemether y 240 mg de lumefrantrina. Después de haber recibido una dosis de 2,4 mg/kg de artesunato o artemether, la dosis recomendada para un adulto con peso corporal superior a 35 kg es de 80 mg de artemether y 240 mg de lumefrantrina durante 3 días. En los niños la dosis recomendada según el peso será:

- De 5 a menos de 15 kg de peso: 20 mg (artemether)+120 mg (lumefrantrina) dos veces al día durante 3 días.
- De 15 a menos de 25 kg de peso: 40 mg (artemether)+240 mg (lumefrantrina) dos veces al día durante 3 días.
- De 25 a menos de 35 kg de peso: 60 mg (artemether)+360 mg (lumefrantrina) dos veces al día durante 3 días.

Artesunato-amodiaquina. Su presentación es en tabletas de diferentes contenidos (25 mg de artesunato + 67,5 mg de amodiaquina; 50 mg (artesunato)+135 mg (amodiaquina) y 100 mg (artesunato)+270 mg (amodiaquina). La dosis para adultos con más de 36 kg de peso es 200 mg de artesunato+540 mg de amodiaquina diarios. En niños la dosis recomendada en función del peso es la siguiente:

- De 5 a menos de 9 kg de peso: 25 mg (artesunato)+67,5 mg (amodiaquina) diario durante 3 días.
- De 9 a menos de 18 kg de peso: 50 mg (artesunato)+135 mg (amodiaquina) diario durante 3 días.
- De 18 a menos de 36 kg de peso: 100 mg (artesunato)+270 mg (amodiaquina) diario durante 3 días.

Dehidroartemisinina-piperaquina. Presentación en tabletas de 20 mg de dehidroartemisinina+60 mg de piperaquina y de 40 mg (dehidroartemisinina)+320 mg (piperaquina). La dosis recomendada para adultos será:

- De 36 a menos de 75 kg de peso: 120 mg (dehidroartemisinina)+960 mg (piperaquina) diario durante 3 días.
- Igual o más de 75 kg de peso: 160 mg (dehidroartemisinina)+1280 mg (piperaquina) diario durante 3 días.

Para niños se recomienda según el peso:

- De 5 a menos de 7 kg de peso: 10 mg (dehidroartemisinina)+80 mg (piperaquina) diarios durante 3 días.
- De 7 a menos de 13 kg de peso: 20 mg (dehidroartemisinina)+160 mg (piperaquina) diarios durante 3 días.
- De 13 a menos de 24 kg: 40 mg (dehidroartemisinina)+320 mg (piperaquina) diarios durante 3 días.
- De 24 a menos de 36 kg de peso: 80 mg (dehidroartemisinina)+640 mg (piperaquina) diarios durante 3 días.

Artesunato-mefloquina. Entró en uso comercial en el 2008.

Artesunato-sulfadoxima-pirimetamina. Se presenta en tabletas que contienen 50 mg de artesunato+500 mg de sulfadoxima y 25 mg de pirimetamina. Las dosis recomendadas para el *P. falciparum* según el peso corporal se muestran en la tabla 180.2.

Tabla 180.2. Dosis para *P. falciparum* según peso corporal

Peso	D1	D2	D3
De 5 a <10 kg	½ cp. AS + ½ cp SP	½ cp. AS	½ cp. AS
De 10 a <25 kg	1 cp. AS + 1 cp SP	1 cp. AS	1 cp. AS
De 25 a <50 kg	2 cp. AS + 2 cp SP	2 cp. AS	2 cp. AS
≥ 50 kg y adultos	4 cp. AS + 3 cp SP	4 cp. AS	4 cp. AS
	2 cp. AS + 3 cp SP	2 cp. AS	2 cp. AS

Farmacorresistencia

La resistencia a los antipalúdicos es un problema recurrente. La aparición de resistencia de *P. falciparum* a generaciones anteriores de medicamentos como la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, se generalizó durante las décadas de 1970 y 1980, cuando se socavaron los esfuerzos por controlar el paludismo y revirtieron la tendencia progresiva de la supervivencia infantil.

En los últimos años, la resistencia del parásito a la artemisinina se ha detectado en cuatro países de la subregión del Gran Mekong: Camboya, Myanmar, Tailandia y Vietnam. Si bien hay muchos factores que probablemente contribuyan a la aparición y propagación de la resistencia, se cree que la aplicación de monoterapias de artemisinina oral es un factor importante. Cuando se indica la monoterapia a partir de artemisinina, los pacientes pueden abandonar el tratamiento tras la rápida desaparición de los síntomas, pero este tratamiento parcial permite la presencia del parásito en la sangre. Si no se les administra conjuntamente un segundo fármaco (que se hace en el tratamiento combinado basado en la artemisinina), los parásitos resistentes sobreviven y pueden transmitirse a otros mosquitos, y de estos a otras personas.

En el plan mundial de contención de la resistencia a la artemisinina Global Plan for Artemisinin Resistance Containment, puesto en marcha en 2011, aparecen recomendaciones más amplias.

Desde antes de la era de Cristo se ha estado tratando la malaria sin conocer mucho de ella; a partir de los descubrimientos de nuevas drogas antimaláricas y sus mecanismos de acción se ha experimentado un gran avance en la terapéutica, sin resolverse el problema vital de reducir la morbilidad y mortalidad de la malaria. Entre 1950 y 1970 el uso de la cloroquina logró una disminución no significativa en la morbilidad y mortalidad de malaria por *Plasmodium falciparum*, pero la aparición de cepas resistentes a esta droga ha provocado nuevo aumento en dichas cifras, más evidentes en la medida que se ha comenzado a describir resistencias a la artemisinina y sus derivados. Se conocen los mecanismos de acción de los antimaláricos:

- Inhibidor del factor de elongación translacional 2 (*PfeEF2*).
- Inhibidor del P/tipo Na⁺-inhibidor de ATPasa (*PfATP4*).
- Inhibidor V-tipo H⁺-inhibidor de ATPasa.
- Inhibidor del fosfatidilinositol 4 quinasa (*PfPI4K*).
- Inhibidor de la dihidroorotate deshidrogenasa (*PfDHODH*).
- Inhibidor de la dihidrofolato reductasa (*PfDHFR*).

De manera que en un futuro continúa la investigación y la actualización del uso de nuevos agentes antimaláricos, con diferentes mecanismos de acción que dificulten la resistencia a las drogas que se indiquen.

Vacunas contra el paludismo

No existe ninguna vacuna autorizada contra el paludismo u otro parásito. Se necesitan con urgencia nuevas estrategias para disminuir la aparición de cientos de millones de casos clínicos de malaria y al mismo tiempo el fallecimiento de cientos de miles de pacientes por esta afección. Aunque las medidas de protección individual contra el mosquito (mosquiteros, insecticidas y repelentes) se priorizan en áreas endémicas, la eliminación de la enfermedad es improbable sino se logra desarrollar una vacuna eficiente.

La vacuna contra la malaria ha tenido elevada prioridad en las investigaciones de este campo, se continúa trabajando por diferentes vías para lograr desarrollar su efectividad, lo cual aún hoy no es una realidad palpable. Se investigan en múltiples estudios preclínicos diferentes tipos de vacunas para los estadios preeritrocíticos, sanguíneo y para el propio mosquito. En abril del 2017 se celebró un simposio internacional dedicado a la vacuna antimalárica en la Universidad de John Hopkins en EE. UU., y se propuso implementar la aplicación de una vacuna en el año 2018, en los estados de Ghana, Kenya y Malawi, hasta el momento no se conocen sus resultados, pero sin dudas la búsqueda continuará hasta lograr el éxito deseado.

Consideraciones finales

El paludismo grave es una complicación potencialmente mortal que debe reunir criterios determinados por la Organización Mundial de la Salud para su diagnóstico. Se debe considerar el patrón de presentación de la fiebre como síntoma patognomónico que con frecuencia implican errores o retraso en su diagnóstico, esta fiebre puede manifestarse a pesar de la profilaxis con cloroquina, en áreas donde existe resistencia a la droga; sin embargo, algo común es no apearse voluntaria y adecuadamente al seguimiento de la dosis por el paciente, por lo que deberá insistirse en la supervisión de la profilaxis, sobre todo en poblaciones de riesgo que realiza actividades en zonas endémicas y viajes frecuentes.

El diagnóstico de paludismo debe sospecharse de manera temprana, basado en el cuadro clínico de presentación y los factores epidemiológicos relacionados; cuando existe neutropenia grave se debe suponer sobreinfección bacteriana y sepsis. Para aplicar buen tratamiento es necesario implantar de forma oportuna el apoyo multisistémico en las unidades de cuidados intensivos y administrar fármacos antipalúdicos por vía parenteral.

Bibliografía

- Ministerio de Salud Pública. (2012). Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Reportes Médicos y Estadísticos de Salud. P. 205.
- Arencibia Pita, L., Rosendo Jiménez, M., Serrano Murillo, A., Menéndez Capote, R., Ricardo Fonseca, M.E. (2006). Paludismo grave en adultos mayores de 18 años: 1 año de experiencia. *Rev Cubana Med Trop*, 58(3).
- Ashley, E.A., Pyae Phy, A., Woodrow, C.J. (2018). Malaria. *Lancet*, 391:1608-21. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30324-6.
- Ashley, E.A., Pyae Phy, A. (2018). Drugs in development for malaria. *Drugs*, 78:861-79. doi: 10.1007/s40265-018-0911-9.
- Asiedu, D.K., Sherman, C.B. (2000). Adult respiratory distress syndrome complicating *Plasmodium falciparum* malaria. *Heart Lung*, 29:294-97.
- Bardales, F., De la Ponte Olórtogui, C. (2000). Manejo en UCI de la Malaria falciparum Severa y Complicada. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 13:30-39.

- Clinical Trials Register-Clinical Trials for Malaria (2019). Available online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Malaria>.
- Coelho, C.H., Doritchamou, J.Y.A., Zaidi, I., Duffy, P.E. (2017). Advances in malaria vaccine development, report from the 2017 malaria vaccine symposium. *NPI Vaccines*, 2:34. doi: 10.1038/s41541-017-0035-3.
- Díaz de León, P., Mujica, M., Olvera, A., González, J., Montealegre, P. (2004). Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*, 18:24-33.
- Draper, S.J., Sack, B.K., King, C.R., Nielsen, C.M., Rayner, J.C., Higgins, M.K., Long, C.A., Seder, R.A. (2018). Malaria Vaccines, Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe*, 24:43-56. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.008.
- Esu Ekpereonne, B., Effa Emmanuel, E., Opie Oko, N., Meremikwu Martin, M. (2019). Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 19(6): CD010678. doi: 10.1002/14651858.CD010678.
- Fernández, F.B., López, R., Guedes Coelho, A. Mendes, F., Paulo de Mello, S. (2010). Malária grave em gestantes/Severe malaria in pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 32(12): 579-83.
- Geoffrey, P., Phil, D. (2005). Management of severe malaria: Interventions and controversies. *Infect Dis Clin N Am*, 19:211-40.
- Graves, P., Gelband, H. (2003). Vaccines for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000129.
- Griffith, K.S, Lewis, L.S., Mali, S. (2007). Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA*, 297:2264-77.
- Guo, Z. (2016). Artemisinina anti-malarial drugs in China. *Acta Pharm*, 6:115-24. doi: 10.1016/j.apsb.2016.01.008.
- Heller, L.E., Roepe, P.D. (2019). Artemisinina-Based Antimalarial Drug Therapy: Molecular Pharmacology and Evolving Resistance. *Trop Med Infect Dis*, 4(2):89. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020089>
- Koh, K.H., Chew, P.H., Kiyu, A. (2004). A retrospective study of malaria infections in an intensive care unit of a General Hospital in Malaysia. *Singapore Med J*, 45:28-36.
- Krishnan, A., Karnad, D.R. (2003). Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 31:2278-84.
- Lacy, M.D., Maguire, J.D., Barcus, M.J. (2002). Atovaquone/proguanil therapy for Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria in Indonesians who lack clinical immunity. *Clin Infect Dis*, 35:92-5.
- Leshoo, E.P., George, S., Wortmann, G. (2005). Fever in a returned traveler. *Cleveland Clinic J Med*, 72:921-27.
- Lesi, A., Meremikwu, M. (2002). High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD003341.
- Mathison, B.A., Pritt, B.S. (2017). Update on Malaria Diagnostics and Test Utilization. *J Clin Microbiol*, 55:2009-17. doi: 10.1128/JCM.02562-16.
- Moore, D.A., Jennings, R.M., Doherty, T.F. (2003). Assessing the severity of malaria. *BMJ*, 326:808-9.
- Newman, R.D., Paraise, M.E., Barger, A.M., Steketee, R.W. (2004). Malaria-related deaths among US travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med*, 141:547-55.
- Njuguna, P.W., Newton, C.R. (2004). Management of severe falciparum malaria. *J Postgrad Med*, 50:45-50.
- OPS. Informe de la situación de los programas regionales de malaria en las Américas. <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/MAL/programas-nacionales.pdf>
- Park, T.S., Oh, S.H., Choi, J.C. (2003). Plasmodium vivax malaria complicated by hemophagocytic syndrome in an immunocompetent serviceman. *Am J Hematol*, 74:127-30.
- Reyburn, H., Mbatia, R., Drakeley, C. (2005). Association of transmission intensity and age with clinical manifestations and case fatality of severe Plasmodium falciparum malaria. *JAMA*, 293:1461-70.
- Sahu, S., Mohanty, N.K., Rath, J., Patnaik, S.B. (2010). Spectrum of malaria complications in an intensive care unit. *Singapore Med J*, 51(3):226.
- Schlagenhauf, P. (2004). Malaria: from prehistory to present. *Infect Dis Clin N Am*, 18:189-205.
- Dube, S.K., Panda, P.S., Dutta, R., Singh, A.P., Singh, D.K. (2011). Outcome of severe falciparum malaria in an intensive care unit. *Crit Care Shock*, 14:34-39.
- Stephenson, J. (2005). Mapping malaria. *JAMA*, 293:1848.
- Takao Kaneko Wada, F., Muñoz Monroy, O.E., Hernández Díaz, S., Guevara, O.A., Salgado Camarillo, J., Pescina Casas, J. (2009). Paludismo grave por Plasmodium vivax: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*, 25(3):233-4.
- Talapko, J., Škrlec, I., Alebić, T., Jukić, M., Včev A. (2019). Malaria: The Past and the Present. *Microorganisms*, 7(6): 179. doi: 10.3390/microorganisms 7060179

- Tanios, M.A., Kogelman, L., McGovern, B., Hassoun, P.M. (2001). Acute respiratory distress syndrome complicating *Plasmodium vivax* malaria. *Crit Care Med*, 29:665-67.
- Tedla Mebrahtu. (2019). Focus on improving molecular diagnostic approaches to malaria control and elimination in low transmission settings: *Review Parasite Epidemiol Control*, 6: e00107. doi: 10.1016/j.parepi.2019.e00107
- Tilley, L., Straimer, J., Gnädig, N.F., Ralph, S.A., Fidock, D.A. (2016). Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*, 32:682-96. doi: 10.1016/j.pt.2016.05.010.
- Trampuz, A., Jereb, M., Muzlovic Prabhu, R.M. (2003). Clinical review: severe malaria. *Critical Care*, 7:315-23.
- Tse Edwin, G., Korsik, M., Todd Matthew, H. (2019). The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malar J*, 18:93. doi: 10.1186/s12936-019-2724-z
- Walker, N., Nadjm, B., Whitty, C. (2017). *Malaria. Medicine*, 42:52-8. doi: 10.1016/j.mpmed.2013.11.011.
- WHO. (2018). Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, Results of WHO Product Testing of Malaria RDTs, Round 8 (2016-2018) WHO; Geneva, Switzerland.
- (2017). False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* histidine-rich protein 2/3 gene deletions. doi: 10.1186/1475-2875-10-166.



LEGIONELOSIS

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

La legionelosis es una enfermedad bacteriana aguda que se manifiesta desde el punto de vista clínico y epidemiológico por dos cuadros diferentes: la legionelosis o enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac. La enfermedad de los legionarios fue descrita en sus inicios durante un brote de neumonía entre los delegados de la Convención de la Legión Americana, en un hotel de Filadelfia en el año 1976. Ambas presentaciones evolucionan con fiebre, son frecuentes la tos productiva, el dolor abdominal y la diarrea. En el caso de la fiebre de Pontiac no se presentan la neumonía ni la muerte, los pacientes se restablecen de manera espontánea.

Las Legionellas son bacterias intracelulares que penetran y proliferan en macrófagos alveolares y los monocitos. Actualmente se han identificado 48 especies y más de 70 serogrupos; existen 18 serogrupos de *L. pneumophila*, y los serogrupos 1, 4 y 6 son los que con mayor frecuencia se ven involucrados como causa de enfermedad, otros serogrupos y especies son causas inusuales de neumonía. *Legionella pneumophila* provoca más del 90 % de las infecciones.

Se estima que anualmente alrededor del 5 al 10 % de los casos con neumonía son causados por Legionella, con una tasa de ataque menos del 5 % y una letalidad entre el 10 y 30 %, si no se trata la enfermedad, y según la morbilidad asociada.

Legionella spp se ha identificado como una causa común de neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad.

Modo de transmisión

El modo de transmisión a las personas es variado (aerosolización, aspiración, etc.), pero la vía pulmonar es probablemente la puerta de entrada única, ya que la afección pulmonar se presenta de forma virtual en todos los casos; puede haber diseminación hematógena y provocar afección de otros órganos como pericardio, endocardio, peritoneo, etc., fundamentalmente en inmunodeprimidos; la transmisión persona a persona no ocurre usualmente.

A través de las redes de agua potable, estas bacterias acceden a equipos como torres de refrigeración, sistemas centralizados de agua caliente, equipos de aerosolterapia y sistemas de agua climatizada. A partir de estas instalaciones la Legionella puede infectar al hombre por inhalación de microaerosoles contaminados con la bacteria, por el aire o por aspiración del agua. La contaminación de los sistemas de distribución de agua potable es reconocida como causa de la enfermedad de los legionarios (nosocomial y la adquirida en la comunidad).

Los pacientes sometidos a cirugía, especialmente de cabeza o cuello, presentan mayor riesgo de neumonía nosocomial por Legionella, debido a la manipulación del tracto respiratorio

y la ventilación mecánica. Algunos expertos consideran que la aspiración tiene una función muy importante en la patogenia de la enfermedad. La anestesia y la intubación prolongada se han asociado a casos de enfermedad en estos pacientes. La previa colonización orofaríngea facilitaría el tránsito de *Legionella* al pulmón, como ocurre en la neumonía nosocomial posquirúrgica, sin embargo, la colonización de la orofaringe no se ha podido demostrar en ningún paciente inmunodeprimido expuesto al agua contaminada de un hospital.

La incidencia de la enfermedad de los legionarios en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida es baja, aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad en este grupo son más severas, por ejemplo, abscesos pulmonares, infecciones extrapulmonares y bacteriemia.

Reservorio

La enfermedad de los legionarios adquirida en el hospital puede ocurrir de manera esporádica o como parte de un brote, por ejemplo, la *Legionella ssp*; se encuentra casi siempre en los sistemas de agua, no constituye asombro que el agua del hospital esté colonizada con *Legionella pneumophila* y otras especies; sin embargo, existen discrepancias acerca de la relación entre la presencia de *Legionella* en los sistemas de agua y la legionelosis intrahospitalaria. Los centros de trasplante y de atención a otros pacientes con inmunosupresión deben establecer rutinas de control del agua y sobre las torres de enfriamiento para aires acondicionados.

La enfermedad se presenta en el verano y el otoño. *Legionella* es una causa frecuente de neumonía comunitaria y nosocomial, con mortalidad que oscila entre el 3 y el 50 % relacionada con la virulencia de la cepa, el retraso en el tratamiento y, muy especial, con el grado de inmunodepresión de los pacientes.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo individual para la adquisición de la infección por *Legionella* se han descrito el uso previo de corticosteroides y de otros inmunosupresores, las neoplasias, los trasplantes y la diálisis, también el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes se citan como factores de riesgo menores. En los últimos años, sobre todo en las infecciones adquiridas en la comunidad, el hábito tabáquico va adquiriendo gran protagonismo. La enfermedad es rara en menores de 20 años.

Cuadro clínico

Periodo de incubación de 2 a 10 días

La neumonía causada por *Legionella spp* es una de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad más frecuente en este medio. Se conocen antecedentes de gran interés diagnóstico como el hábito tabáquico, la ausencia de respuesta a los antibióticos betalactámicos y la observación de escasos microorganismos en un esputo lleno de neutrófilos. En estos casos es obligatorio procesar las muestras respiratorias, detectar el antígeno de *Legionella* en orina e iniciar tratamiento empírico que cubra esta posibilidad.

La enfermedad tiene un espectro amplio, desde fiebre moderada y tos ligera hasta estupor, insuficiencia respiratoria y fallo multiórgano. Al inicio de la enfermedad los pacientes presentan síntomas inespecíficos que incluyen fiebre, decaimiento, mialgias, anorexia y cefalea; la temperatura a menudo sobrepasa los 40 °C y la diarrea se presenta entre el 20 y el 40 % de los casos. La hiponatremia es *más frecuente que en otros tipos de neumonía*.

La legionelosis extrapulmonar es rara, pero se han reportado casos con sinusitis, celulitis, pancreatitis, peritonitis y pielonefritis. La localización extrapulmonar *más común es en el corazón*, con numerosos reportes de miocarditis, pericarditis y endocarditis en válvulas protésicas.

Diagnóstico

La enfermedad de los legionarios puede no ser diagnosticada temprano, por presentarse con un cuadro clínico y radiológico inespecífico, por lo cual se hace necesario iniciar estudios especiales de laboratorio que incluyen antígeno urinario y cultivo, considerados los estudios más específicos para el diagnóstico.

Las radiografías de tórax muestran en ocasiones zonas de consolidación focales, que pueden evolucionar hasta ser bilaterales y acompañar el cuadro de insuficiencia respiratoria. La resolución radiológica suele durar de 1 a 4 meses.

Diagnóstico de laboratorio

Las especies de *Legionella* pueden identificarse por una variedad de métodos. Estos incluyen la inmunofluorescencia (IF) con anticuerpos poli o monoclonales, aglutinación in porta o con partículas de látex, ensayos con anticuerpos género específicos mediante *dot-blot* en colonias, y amplificación específica del ADN por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés). También recientemente se han desarrollado métodos de secuenciación de fragmentos de genes, utilizando como dianas el gen 16S ribosomal o el gen *macrophage infectivity potentiator* (MIP).

Cultivo. Es el único método disponible que permite detectar infecciones causadas por cualquiera de las especies y serogrupos de *Legionella* (aproximadamente entre el 15 y el 20 % de las infecciones se deben a especies o serogrupos diferentes de *L. pneumophila* serogrupo 1). Tiene como inconveniente el tiempo que tarda en crecer el microorganismo, entre 3, 10 y 12 días.

Se recomienda el medio agar de carbón tamponado y extracto de levadura (BCYE agar, siglas en inglés) suplementado con polimixina B, anisomicina y cefamandol. Puede ser aislada desde muestras respiratorias, aunque la sensibilidad del cultivo de expectoración es baja (50 %) en laboratorios especializados. Las muestras de lavado broncoalveolar poseen mejor sensibilidad. *Legionella* crece a partir de las 48 h de incubación a 37 °C en aerobiosis.

Inmunofluorescencia directa. Esta técnica puede detectar *Legionella* en muestras respiratorias y tejidos entre 2 y 4 h, suele dar falsos positivos por reacciones cruzadas. Su sensibilidad varía entre el 25 y el 66 %. El lavado broncoalveolar ha mostrado mejor rendimiento que la aspiración transtraqueal y la expectoración.

Detección de antigenuria. La detección de este antígeno ofrece un diagnóstico rápido de confirmación de neumonía por *L. pneumophila* reciente o pasada. Es el aporte más significativo en el diagnóstico de *Legionella*, constituye una prueba rápida que utiliza inmunocromatografía de membrana para detectar antígenos en orina en 15 min. Aunque solo detecta *L. pneumophila*,

serogrupo 1, afortunadamente es el agente de mayor frecuencia. La sensibilidad de esta técnica oscila entre el 56 y el 97 % con especificidad del 97 %.

Diagnóstico serológico

La seroconversión puede tomar de 3 a 4 semanas. La detección de anticuerpos se realiza con inmunofluorescencia indirecta, un incremento de cuatro veces o más en el título se considera diagnóstico. En muestra única un título de 256 con neumonía se considera diagnóstico, sin embargo, dada la prevalencia de anticuerpos en personas asintomáticas, esta se debe interpretar con precaución.

Amplificación de ácidos nucleicos. Se han implementado métodos diagnósticos basados en la detección de ADN de *Legionella* en muestras humanas, mediante el uso de métodos de hibridación con sondas génicas específicas o a partir de pruebas moleculares, PCR tradicional y en tiempo real mediante muestras respiratorias, orina, suero y leucocitos. La sensibilidad fluctúa entre el 30 y el 86 %. La detección de anticuerpos en suero con incremento de títulos entre 4 y 12 semanas de la primera muestra, ha sido el método más empleado para el diagnóstico *a posteriori*, por lo que solo tiene interés para estudios epidemiológicos.

Tratamiento

Es un proceso que en ocasiones se asocia con importante morbimortalidad, que requiere el ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos, en estos casos el tratamiento inadecuado se asocia a mortalidad considerable.

La prevención de la enfermedad del legionario depende de la aplicación de medidas de control que minimicen la proliferación de *Legionella*, incluyen el mantenimiento adecuado de las instalaciones y aparatos, la limpieza y desinfección sistemáticas y la aplicación de otras medidas físicas (térmicas) o químicas (biocidas) para limitar totalmente la proliferación. Se recomienda la descontaminación de las fuentes sospechosas mediante cloración o sobrecalentamiento.

La premisa en el tratamiento apropiado de la neumonía por *Legionella* es la administración precoz de antibiótico al comienzo; varios estudios han confirmado mejor pronóstico cuando el tratamiento se inicia antes de 4 a 8 h desde el diagnóstico de la infección. También se debe insistir en la necesidad de tratar de forma empírica a todos los pacientes con neumonía comunitaria grave, hasta que se haya descartado como causante de la infección.

El tratamiento de los pacientes con antimicrobianos, casi siempre macrólidos o quinolonas, es activo frente a *Legionella*, y en pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria el tratamiento empírico debería incluir fármacos eficaces frente a *L. pneumophila*, ya que el retraso en la aplicación de un tratamiento adecuado se ha asociado con aumento de la mortalidad debido a la enfermedad. Pueden ser usados otros antimicrobianos como rifampicina, tetraciclinas y cotrimoxazol. También existen algunos datos disponibles de quinupristina-dalfopristina y de telitromicina, aunque por el momento son escasos.

Los antimicrobianos como las penicilinas y las cefalosporinas que no pueden penetrar las membranas celulares son relativamente inefectivos contra esta bacteria. En el pasado, la eritromicina era muy utilizada en el tratamiento, sin embargo, nuevos antimicrobianos muestran mayor seguridad y eficacia. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Tórax recomiendan la doxiciclina, azitromicina y varias fluoroquinolonas, ejemplo, levofloxacino para el tratamiento de la infección respiratoria por *Legionella*. Se ha descrito

menor mortalidad en los pacientes que fueron tratados con las fluorquinolonas tempranamente en el manejo antimicrobiano.

El levofloxacino posee elevada eficacia contra la infección por Legionella, el éxito del tratamiento se reporta en más del 90 % de los pacientes, e igualmente eficaz en dosis de 500 mg durante 7 a 14 días y 750 mg por 5 días.

En pacientes inmunodeprimidos, tratados con levofloxacino o claritromicina, se debe mantener el tratamiento durante 21 días para evitar recaídas, y menos tiempo si se emplea azitromicina de 5 a 10 días.

La terapia antimicrobiana parenteral debe mantenerse hasta encontrar respuesta clínica, la mayoría de los pacientes están afebriles a las 72 h, por lo que se deben continuar con tratamiento por vía oral.

El imipenem, ofloxacín y clindamicín tienen eficacia según otros reportes.

Se recomienda la descontaminación de las fuentes sospechosas mediante cloración o sobrecalentamiento.

Bibliografía

- Benedict, K.M., Reses, H., Vigar, M., et al. (2017). Surveillance for waterborne disease outbreaks associated with drinking water United States, 2013-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*, 66(44):1216-21.
- Cecchini, J., Tuffet, S., Sonnevile, R., Fartoukh, M., Mayaux, J., Roux, D., Kouatchet, A., Boissier, F., Tchir, M., Thyrault, M., Maury, E., Jochmans, S., Mekontso Dessap, A., Brun-Buisson, C., de Prost, N. (2017). Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother*, 72(5):1502-09. doi: 10.1093/jac/dkx007.
- Correia, A.M., Ferreira, J.S., Borges, V., et al. (2016). Probable person-to-person transmission of Legionnaires disease. *N Engl J Med*, 374:497-8. 10.1056/NEJMc1505356
- Demirjian, A., Lucas, C.E., Garrison, L.E., et al. (2015). The importance of clinical surveillance in detecting Legionnaires' disease outbreaks: A large outbreak in a hospital with a Legionella disinfection system Pennsylvania, 2011-2012. *Clin Infect Dis*, 60(11):1596-1602. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/Other/disclaimer.html>
- Francois Watkins, L.K., Toews, K.E., Harris, A.M., et al. (2017). Lessons from an outbreak of Legionnaires' disease on a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 38(3):306-13. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/Other/disclaimer.html>
- Gacouin, A., Le Tulzo, Y., Lavoue, S., Camus, C., Hoff, J., Bassen, R., et al. (2002). Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*, 28:686-91.
- Gea Izquierdo, E. (2014). Legionelosis. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 30(4).
- Gramegna, A., Sotgiu, G., Di Pasquale, M., Radovanovic, D., Terraneo, S., Reyes, L.F., Vendrell, E., Neves, J., Menzella, F., Blasi, F., Aliberti, S., Restrepo, M.I. (2018). GLIMP Study Group Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infect Dis*, 18(1):677. doi: 10.1186/s12879-018-3565-z.
- Henry, C., Boethel, C., Copeland, L.A., Ghamande, S., Arroliga, A.C., White, H.D. (2017). Clinical Utility of Testing for Legionella Pneumonia in Central Texas. *Ann Am Thorac Soc*, 14(1):65-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-501BC.
- Hlavsa, M.C., Cikesh, B.L., Roberts, V.A., et al. (2018). Outbreaks associated with treated recreational water-United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*, 67(19):547-51.
- Jacob, M., Ramos, H.C., Morgado, B. (2016). Severe Legionella Pneumophila Infection in an Immunocompetent Patient: A Success Story 300 Kilometers Away. *Cureus*, 8(12):e937. doi: 10.7759/cureus.937.
- Laganà, P., Facciola, A., Palermo, R., Delia, S. (2019). Environmental Surveillance of Legionellosis within an Italian University Hospital-Results of 15 Years of Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 16(7):e1103. doi: 10.3390/ijerph16071103.
- Legionellosis. Nota informativa cdc.gov/legionellaCS267416-B 20 de enero de 2017.
- Mothes, A., Léotard, S., Nicolle, I., Smets, A., Chirio, D., Rotomondo, C., Tiger, F., Del Giudice, P., Perrin, C., Néri, D., Foucault, C., Della Guardia, M., Hyvernat, H., Roger, P.M. (2016). Community-acquired pneu-

- monia and positive urinary antigen tests: Factors associated with targeted antibiotic therapy. *Med Mal Infect*, 46(7):365-371. doi: 10.1016/j.medmal.2016.05.009.
- Mulazimoglu, L., Yu, V.L. (2001). Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest*, 120: 1049-1053.
- Niederman, M.S., Mandell, L.A., Anzueto, A., et al. (2001). Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 1730-54.
- O'Neill, E., Humphreys, H. (2005). Surveillance of hospital water and primary prevention of nosocomial legionellosis: what is the evidence? *J Hosp Infect*, 59(4): 273-79.
- Pedro-Botet, M.L., Sabrià, M., Haro, M., et al. (1995). Nosocomial and community-acquired Legionella pneumonia: Clinical comparative analysis. *Eur Respir J*, 8:1929-33.
- Philip, W., Lowry, L., Tompkins, S. (1993). Nosocomial legionellosis: A review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *Amer J Infect Control*, 21(1):21-27.
- Phin, N., Parry-Ford, F., Harrison, T., et al. (2014). Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis*, 14:1011-21.
- Sabria, M., Yu, V.L. (2002). Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(6):368-373. Recuperado de: <http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>.
- Scussel, R., Riso, K., Demonchy, E., Michelangeli, C., Roger, P.M. (2019). Macrolides or fluoroquinolones as enteral antibiotic therapy for non-ICU legionellosis. *Infection*, Jul 10. doi: 10.1007/s15010-019-01340-3.
- Soda, E.A., et al. (2015). Vital Signs: Health Care-Associated Legionnaires' Disease Surveillance Data From 20 States and a Large Metropolitan Area-United States. *Am J Transplant*, 17(8):2215-20. doi: 10.1111/ajt.14407.
- (2005). Surveillance of hospital water and primary prevention of nosocomial legionellosis: what is the evidence? *Journal Hosp Infect*, 59(4):273-79.
- Ueda, A., Oki, M., Yanagi, H., Ozawa, H., Takagi, A. (2016). Clinical Characteristics of Legionella Pneumonia Diagnosed with Legionella Urinary Antigen Test. *Tokai J Exp Clin Med*, 41(1):8-13.
- Ulloa, M.T. (2008). Legionella pneumophila. *Rev Chil Infect*, 25(3): 208 www.sochinf.cl
- Yu, V.L. et al. (2004). Levofloxacin Efficacy in the Treatment of Community-Acquired Legionellosis. *Chest*, 125(6):2135-39.

ÁNTRAX

Dra. Lilia María Ortega González

El ántrax es una zoonosis causada por *Bacillus anthracis*, bacilo grampositivo esporulado que primero afecta a animales herbívoros (domésticos o silvestres). El hombre constituye un huésped accidental, que adquiere la infección por contacto cutáneo, inhalación o ingestión de esporas. En la actualidad se ha convertido en un peligro para la humanidad por la posibilidad de emplearse como arma biológica debido a su elevada potencia y resistencia a condiciones adversas.

Concepto

El carbunco, pústula maligna o ántrax es una enzootia de bóvidos y caprinos, causada por *Bacillus anthracis*, que afecta a la especie humana a partir de dichos herbívoros y sus productos. Presenta tres formas clínicas: cutánea, inhalatoria y gastrointestinal. La gravedad depende de la magnitud de los síntomas, y muestra elevada mortalidad.

Agente causal

Bacillus anthracis es un bacilo grampositivo, o gramvariable, encapsulado, pequeño, aerobio y facultativamente anaerobio, inmóvil y esporulado; se encuentra en el suelo y en restos de cadáveres de animales infectados. Las esporas pueden permanecer viables durante decenios y resultar muy difíciles de destruir con las actividades de descontaminación.

Epidemiología

La enfermedad constituye un problema grave en aquellos países que no realizan campañas de vacunación animal. El riesgo de exposición de una población a este agente patógeno se ha incrementado en la “era de bioterrorismo”.

La infección en el humano por *B. anthracis* se adquiere mediante inoculación, ingestión e inhalación. Aproximadamente el 95 % de las infecciones por carbunco en el hombre se deben a la inoculación de las esporas a través de piel, expuesta a tierra contaminada o productos de animales infectados. La ingestión del bacilo es rara en el humano, pero resulta la vía más frecuente de infección en los herbívoros.

El carbunco por inhalación constituye la vía de infección más probable como arma biológica. No existe transmisión horizontal entre personas debido a que la replicación bacteriana tiene lugar a nivel de ganglios linfáticos mediastinales en lugar del árbol broncopulmonar, por lo que no es necesario el aislamiento respiratorio.

Carbunco cutáneo

Es la forma clínica más frecuente en el hombre (95 %) y la localización habitual es en las zonas descubiertas (manos, cabeza y piernas). Sus manifestaciones clínicas se presentan después de 2 a 5 días, aparece prurito en el lugar de la inoculación y sucesivamente pápula y vesícula. La bacteria germina y se multiplica de forma local, comienza la producción de toxinas a nivel del tejido celular subcutáneo lo cual provoca el característico edema y la ulceración cutánea, así como el compromiso del estado general. De manera evolutiva en el centro de la lesión se observa una escara que da lugar a una úlcera negra, irregular, indolora de 1 a 3 cm, muy típica del carbunco.

En algunos casos aparece linfangitis, adenopatías, fiebre e incluso infecciones secundarias con exudado purulento. La escara negra puede curar en pocos días, en otros casos el proceso local de edema y hemorragia se hace más manifiesto y se asocia con *shock séptico*. Las complicaciones como meningitis empeoran el pronóstico, con una letalidad sin tratamiento del 20 %. El edema maligno es un cuadro cutáneo en el que predomina el edema masivo sobre la escara indurada, con múltiples ampollas relacionadas con toxemia general. En pacientes drogadictos acostumbrados a inyectarse drogas en su tejido celular subcutáneo, esto puede provocar síntomas similares al ántrax cutáneo con una infección mucho más profunda que pudiera incluir miositis.

Carbunco por inhalación

Tiene un periodo de incubación de 16 días posexposición, con una fase prodrómica no específica que incluye fiebre, sudación, náuseas, vómitos, malestar, dolor torácico y tos seca. El carbunco o ántrax inhalatorio provoca acumulación de esporas del *B. anthracis* dentro de los alveolos pulmonares. Las células inmunes (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, etc.) rodean a las esporas las que son transportadas a los nódulos linfáticos regionales donde la bacteria germina, se multiplica y comienza a producir toxinas, todo lo cual causa una enfermedad sistémica clínica y desde el punto de vista patológico daño y muerte celular inducido por las toxinas producidas, que han pasado al torrente sanguíneo en la medida que la enfermedad progresa, lo cual provoca el *shock séptico* y un deterioro rápido, súbito y progresivo que puede causar la muerte.

Esta entidad aparece debido a la inhalación de esporas, comienza con signos inespecíficos de enfermedad respiratoria (febrícula, tos, mialgia y fatiga) que evoluciona de 2 a 4 días hacia un cuadro de distrés respiratorio con disnea, cianosis, estridor, fiebre alta, intensa sudación y tos con expectoración hemoptoica. La rapidez del ensanchamiento mediastínico es característica. La enfermedad puede complicarse con septicemia o meningitis y mostrar letalidad muy elevada.

Carbunco gastrointestinal

Es una forma clínica infrecuente, aparece después de la ingestión de carne contaminada; los síntomas son inespecíficos: fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal; las formas graves presentan vómitos y diarreas sanguinolentas. La enfermedad suele progresar a toxemia, *shock* y muerte.

Histopatología

Un cuadro clásico de ántrax es la presencia de la bacteria en los capilares del sitio de infección, pueden suceder hemorragias, necrosis y trombosis submucosa.

Diagnóstico

Se debe obtener una muestra para estudio microbiológico de acuerdo con el cuadro clínico de vesículas, esputo, líquido pleural, vómitos, heces, líquido cefalorraquídeo y sangre; el hemocultivo se hará de forma sistemática. En caso de carbunco cutáneo la lesión típica es en extremo sospechosa.

El diagnóstico indirecto mediante microhemaglutinación, en muestras seriadas de suero, permite comprobar el aumento del título de anticuerpos, que puede estar elevado en individuos recién vacunados.

Diagnóstico diferencial

El carbunco cutáneo debe diferenciarse de: ántrax estafilocócico, tularemia, nódulo de los ordeñadores, peste y dermatitis pustular contagiosa.

El carbunco respiratorio se debe diferenciar de las neumonías por otras causas, y el digestivo, de las gastroenteritis por otras entidades.

Conducta que se debe seguir

El ingreso debe efectuarse en unidades de cuidados intensivos a todo paciente con sospecha de carbunco y presencia de:

- Síntomas respiratorios (síndrome de distrés respiratorio agudo).
- Inestabilidad hemodinámica y manifestaciones clínicas de sepsis grave.
- Diarreas sanguinolentas y vómitos persistentes.

Tratamiento

El carbunco evoluciona de manera satisfactoria con diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado.

La penicilina G constituye el tratamiento más empleado en la mayor parte del mundo, sin embargo, recientes reportes del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés) informan cepas productoras de penicilinasas y cefalosporinasas inducibles.

La monoterapia con este antibiótico no está actualmente recomendada en los casos graves. A los pacientes con carbunco por inhalación y cutáneo con manifestaciones sistémicas, edema extenso o lesiones en la cabeza o cuello, se les recomienda una terapia intravenosa combinada.

La ciprofloxacina y doxiciclina constituyen el tratamiento de primera línea para los casos de carbunco por inhalación. Otros antimicrobianos como clindamicina y rifampicina han demostrado tener actividad in vitro contra el microorganismo, y se han utilizado como parte de los regímenes terapéuticos.

Bibliografía

- Acha, P., Szyfres, S. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación científica N° 503, segunda edición. OPS.
- Banerjee, D., Chakraborty, B., Chakraborty, B. (2017). Anthrax: Where Margins are Merging between Emerging Threats and Bioterrorism. *Indian J Dermatol*, 62(5):456-58.
- Baykam, N., Ergonul, O., Ulu, A., Eren, S., Celikbas, A., Eroglu, M., et al. (2009). Characteristics of cutaneous anthrax in Turkey. *J Infect Dev Ctries*, 3(8):599-603.
- Benenson, A.S. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. OPS.
- Bower, W.A., Hendricks, K., Pillai, S., Guarnizo, J., Meaney-Delman, D. (2015). Clinical Framework and Medical Countermeasure Use During an Anthrax Mass-Casualty Incident. *MMWR Recomm Rep*, 64 (4): 1-22. doi:10.15585/mmwr.rr6404a1.
- Chiao, S., Kipen, H., Hallman, W.K., Pollio, D.E., North, C.S. (2018). Anthrax Exposure, Belief in Exposure, and Postanthrax Symptoms Among Survivors of a Bioterrorist Attack on Capitol Hill. *Disaster Med Public Health Prep*: 9(1):1-6.
- Chatterjee, K., Chaudhuri, A., Chatterjee, G. (2014). A classical presentation. *Int J Dermatol*, 53: 879-81. doi: 10.1111/ijd.12446.
- Clifford Lane, H., Fauci, A. (2006). En: Kasper, L., Braunwald, E., Fauc, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L. (ed.). Harrison's principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies. P. 842-45.
- Deb, S., Samanta, A.B. (2015). A case of cutaneous anthrax presenting with classical lesions. *Int J Dermatol*, 54: e539-41. doi: 10.1111/ijd.13090.
- Denk, A., Tartar, A.S., Ozden, M., Demir, B., Akbulut, A. (2016). Cutaneous anthrax: evaluation of 28 cases in the Eastern Anatolian region of Turkey. *Cutan Ocul Toxicol*, 35(3):177-80.
- Gilliland, G., Starks, V., Vrcek, I., Gilliland, C. (2015). Periorbital cellulitis due to cutaneous anthrax. *Int Ophthalmol*, 35: 843-5. doi: 10.1007/s10792-015-0057-7.
- Huang, Y., Du, Y., Wang, Y., Wang, N., Bai, J., Chen, H., et al. (2016). An outbreak of cutaneous anthrax in Yunnan, China. *Emerg Microbes Infect*, 5:e64. doi: 10.1038/emi.2016.65.
- Inglesby, T., Henderson, D., Bartlett, J., Ascher, M., Eitzen, E., Friedlander, A., et al. (2009). Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, 281:1735-45.
- Lew, D.P. (2000). *Bacillus anthracis* (Anthrax). En: Mandell, Douglas & Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia:Churchill Livingstone Inc, pp: 2215-20.
- Martínez Hernández, J. (2016). Pandemias y bioamenazas globales del siglo XXI. ARI [Internet]. EE.UU:Real Instituto El Cano; 30 May [actualizado 2018; citado 23 Nov 2017].
- Pilo, P., Frey, J. (2018). Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*. *Infect Genet Evol*, 64:115-25.
- Suffredini, D.A., Sampath-Kumar, H., Li, Y., Ohanjanian, L., Remy, K.E., Cui, X., Eichacker, P.Q. (2015). Does *Bacillus anthracis* Lethal Toxin Directly Depress Myocardial Function? A Review of Clinical Cases and Pre-clinical Studies. *Toxins* (Basel), 7(12):5417-34.
- Suffredini, D.A., Cui, X., Xu, W., Li, Y., Eichacker, P.Q. (2017). The Potential Pathogenic Contributions of Endothelial Barrier and Arterial Contractile Dysfunction to Shock Due to *B. anthracis* Lethal and Edema Toxins. *Toxins* (Basel), 9(12).
- Valdespino-Gómez, J.L., García-García, M. de L. (2001). El ABC sobre ántrax, para personal de salud. *Salud Pública Méx*, 43: 604-13.
- Vietri, N.J. (2018). Does anthrax antitoxin therapy have a role in the treatment of inhalational anthrax? *Curr Opin Infect Dis*, 31(3):257-62.
- Welkos, S., Bozue, J., Twenhafel, N., Cote, C. (2015). Animal models for the pathogenesis, treatment, and prevention of infection by *Bacillus anthracis*. *Microbiol Spectr*, 3:TBS-0001-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.TBS-0001-2012.

VIRUELA

Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font

La viruela es una enfermedad muy contagiosa, en algunos casos mortales, causada por el virus Variola, es un agente potencial para uso como arma biológica, aunque se ha eliminado de la población humana (según declaraciones de la OMS en 1980) gracias a una vacunación universal efectiva, razón por la cual no es un problema para los cuidados intensivos en estos momentos, pero se debe considerar ante la posibilidad de una reemergencia provocada por el hombre mediante actos terroristas o por contaminaciones a humanos, que procedan de animales como han ocurrido en el Congo y África Central y Occidental. En 1996 reapareció en el Congo debido a contactos interpersonales entre no vacunados; en el 2003 se identificaron casos en EE.UU., posiblemente por importación de monos desde Ghana y al trabajo que realizan como arma biológica. Es evidente que ha ocurrido importante reducción de la patogenicidad y transmisibilidad de la enfermedad, por lo que en 2013 EE.UU. la haya desclasificado como agente seleccionado en condiciones normales. En Cuba desde su erradicación no se han reportado casos de viruela.

Agente causal

La viruela es causada por dos virus muy similares: *Variola major* y *Variola minor*, ambos tienen ADN de doble cadena y son miembros del género *Orthopoxvirus*, de la familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae*. Los métodos más exactos para la identificación y diferenciación de los géneros, las especies, las cepas y las variantes de *Poxvirus* son los análisis basados en ADN, entre ellos la secuencia de ADN. El contenido de guanosina más citosina de los *Orthopoxvirus* (33 %), los *Yatapoxvirus* (32 %), el molusco contagioso (*Molluscipoxvirus*) (60 %) y Viruela (*Parapoxvirus*) (63 %), estos dos últimos son los únicos que contagian al ser humano. Las infecciones por *V. minor* suelen ser menos graves e incluyen síntomas generales más leves y tasas de mortalidad menores, por todo ello, el único microorganismo que se ha considerado viable para servir como arma biológica es *V. major*.

Epidemiología

El virus de la viruela es un patógeno que afectan solo al humano. Era una entidad muy contagiosa, que sucede después del contacto con una persona infectada (desde la fecha en que aparecen maculopápulas hasta que las lesiones pustulosas tienen costras). Se considera que la infección aparece por la inhalación de gotitas de saliva con el virus proveniente del exantema

bucofaríngeo. La infección también puede propagarse a través de ropas contaminadas (personales o de cama).

La viruela fue la primera enfermedad que se controló mediante campañas de vacunación, y su erradicación es uno de los mayores éxitos de la epidemiología médica. La erradicación se logró mediante una campaña de la Organización Mundial de la Salud, centrada en la vacunación a gran escala de todos los individuos vulnerables, con la finalidad de interrumpir la cadena de transmisión de una persona a otra.

Hoy día la viruela se ve muy poco, los más propensos a contaminarse son algunos trabajadores agrícolas, de mataderos de animales, cirujanos veterinarios y estudiantes de esa especialidad, así como trabajadores de laboratorios militares que trabajan con el arma biológica, a través de la manipulación de animales como primates, roedores terrestres, ardillas, cerdos, gatos domésticos, ratas de laboratorio, animales de zoológicos (guepardos, leones, osos hormigueros, rinocerontes, elefantes, nacimientos de corderos y terneras), que pudieran estar contaminados según el área geográfica donde habiten estos virus, cuya transmisión es del animal al humano.

Fisiopatología

La mayoría de las infecciones por Viruela, que en la actualidad ocurren, se iniciaron por la inhalación de gotas respiratorias y la implantación del virus en las mucosas orofaríngea y respiratoria; después de la entrada el virus se traslada a los ganglios linfáticos locales e inmediatamente se disemina por el sistema reticuloendotelial para continuar con la réplica, mientras esto sucede la enfermedad es asintomática, entre 10 y 14 días se origina una viremia secundaria, que va dando lugar a la aparición de síntomas y se infecta la orofaringe y la epidermis. La ausencia de una estructura queratinizada en la mucosa de la orofaringe provoca ulceración y liberación del virus en la saliva, este se replica en la epidermis y causa erupciones maculares, papulares y vesiculares, características de la viruela.

En los humanos la lesión viral característica de la enfermedad se desarrolla principalmente en la epidermis, donde las células de la capa de Malpighi se inflan y vacuolizan para sufrir una degeneración balonzante, el citoplasma sigue creciendo, se pierde material nuclear y la coalescencia de las vacuolas produce degeneración reticular de las capas media y superior del estrato espinoso, en la etapa que continúa se completa la formación de las vesículas con elevados títulos de virus en su interior.

Manifestaciones clínicas

Entre 7 y 17 días después de la exposición inicial, la clínica se manifiesta de forma brusca, la persona muestra fiebre alta, malestar, vómito y cefalalgia, dorsalgia y maculopápulas, al principio en la cara y las extremidades, luego se propagan hacia el tronco (centrípetas) y ocurre postración.

Uno o dos días después de la incubación aparece una erupción cutánea sistémica con distribución centrífuga típica (con mayor cantidad de lesiones en la mucosa oral, la cara y las extremidades, que en el tronco). La fiebre suele remitir al mismo tiempo que el desarrollo de la erupción cutánea, las lesiones aparecen a nivel palmoplantar.

Las lesiones del exantema son maculares en su fase inicial y luego evolucionan a la fase papular, momento en el que crecen y progresan a vesícula entre el cuarto o quinto día y hacia

el séptimo día, a una pústula, más tarde aparecen las costras. En la mucosa de la cavidad bucal también surgen lesiones maculopapulosas que evolucionan hasta constituir úlceras. Las lesiones aparecen en el lapso de 1 a 2 días y evolucionan de manera simultánea.

La viruela presenta una mortalidad del 10 al 30 % y las personas mueren casi siempre por un cuadro clínico muy grave en la segunda semana sintomática.

Se describen dos formas atípicas muy virulentas, clasificadas como hemorrágica y maligna; es difícil diferenciarlas por su cuadro inicial atípico. La forma hemorrágica siempre es letal, de comienzo relativamente repentino, con un cuadro de postración muy grave que se caracteriza por fiebre alta, cefalalgia, dorsalgia y dolor abdominal intenso. Se manifiesta eritema cutáneo acompañado de petequias y hemorragias en piel y mucosas. El fallecimiento ocurre en un plazo de 5 a 6 días. La forma maligna suele ser fatal y su comienzo es semejante al de la hemorrágica, pero las lesiones confluentes surgen con mayor lentitud y nunca evolucionan hasta llegar a la etapa de pústula.

La viruela puede clasificarse, según la Organización Mundial de la Salud, en las variantes clínicas siguientes:

- Sin erupción: fiebre sin exantema.
- Modificada: evolución acelerada.
- Confluyente: fiebre, exantema, no se ven áreas de piel sana entre las lesiones eruptivas vesículo-pustulosas en el tronco y cara.
- Semiconfluyente: fiebre, exantema, se pueden ver zonas de piel normal entre las lesiones ocasionadas por la erupción cutánea del tronco y extremidades y menos en la cara.
- Común discreta: fiebre, exantema, se pueden ver zonas de piel normal entre las lesiones ocasionadas por la erupción cutánea del tronco y la cara.
- Plana: fiebre, eritema, edema en la piel con vesículas blandas, planas y ampollosas.
- Hemorrágica precoz: fiebre persistente, hemorragias, petequias y exantema purpúrico al inicio de la enfermedad.
- Tardía: fiebre persistente, exantema y hemorragias en la base de las vesículas en fases tardías de la enfermedad.

Diagnóstico

Por lo general el diagnóstico de la viruela se basa en los datos clínicos, aunque se confirma mediante el cultivo del virus en huevos embrionados o cultivos celulares. Actualmente se disponen de las nuevas técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés) y de secuencia rápida de ADN para el diagnóstico de esta entidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con las infecciones cutáneas por micobacterias, la esporotricosis, el granuloma piógeno y las neoplasias malignas, etc.

Otras enfermedades y cuadros que podrían confundirse con la viruela en una etapa vesicular son: la varicela, la viruela del mono, la vaccinia generalizada, el herpes zóster diseminado o la infección diseminada por el virus herpes simple, las reacciones a fármacos (erupciones), el eritema multiforme, las infecciones enterovirales, la sarna, las picaduras de insectos, el impétigo y el molusco contagioso. También pueden relacionarse con la viruela hemorrágica la leucemia aguda, la meningococcemia y la púrpura trombocitopénica idiopática.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y la profilaxis ha demostrado ser efectiva, la vacuna puede considerarse como uno de los avances médicos más importantes de los últimos tiempos, hoy día ya no se incluye en el calendario de vacunación.

No existe ningún tratamiento específico aprobado contra la viruela, y los tratamientos “históricos” se limitaron a medidas de apoyo. Algunos antiviricos, incluido el cidofovir, aprobados para usarse en otras enfermedades, poseen actividad in vitro contra *V. major*, pero nunca fueron probados en la enfermedad del humano, por tal razón es difícil pronosticar si tendrán o no eficacia en los casos de viruela y, si la tuvieran, serían útiles o no en etapas avanzadas de la enfermedad. Están en ejecución programas de investigación que estudian la eficacia de nuevos antiviricos contra *V. major* y entre estos los que más se han investigado, sin llegar a conclusiones absolutas sobre su uso están son: la 5-yodo-2'-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina, el CMX-001/brincidofovir y el tecovirimat.

La inmunoglobulina G no ha mostrado efectividad evidente para el tratamiento de la viruela mayor.

Las formas graves requieren aislamiento estricto y manejo en unidades de pacientes en estado crítico.

Bibliografía

Bray, M., Roy, C.J. (2004). Antiviral prophylaxis of smallpox. *J. Antimicrob Chemother*, 54:1-5.

Clifford Lane, H., Fauci, A. (2006). En: Kasper, L., Braunwald, E., Fauc, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., (ed.). *Harrison's principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill companies, p. 842-45.

Everett, W.W., Coffin, S.E., Zaoutis, T., Halpern, S.D., Strom, B.L. (2003). Smallpox vaccination: a national survey of emergency health care providers. *Acad Emerg Med*, 10(6):606-11.

Kemal Erenler, A., Güzel, M., Baydin, A. (2018). An Approach from Emergency Medicine Perspective. *Hindawi e Scientific World Journal*, Article ID 7849863, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/7849863>

Moss, B. (2007). En: Knipe, D.M., Howley, P.M. (ed.). *Fields Virology*, 5th. edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Murray, P. (2006). *Microbiología médica*. España: Elsevier.

Niedrig, M., Schmitz, H., Becker, S., Günther, S., Ter Meulen, J., Meyer, H., Ellerbrok, H., Nitsche, A., Gelderblom, H.R., Drosten, C. (2004). First international quality assurance study on rapid detection of viral agents of bioterrorism. *J. Clin. Microbiol*, 42:1753-5.

Pennintong, H. (2003). Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ*, 81:762-7.

Porras Gallo, M.I., Báguena Cervellera, M.J., Ayarzagüena Sanz, M., Martín Espinosa, N.M. (2018). La erradicación y el control de las enfermedades infecciosas. Madrid: Libros de la Catarata, p. 272.

Raina MacIntyre, C., Costantino, V., Chen, X., Segelov, E., Ahmad Chughtai, A., Kelleher, A., Kunasekaran, M., Michael Lane, J. (2018). Influence of Population Immunosuppression and Past Vaccination on Smallpox Reemergence. *Emerg Infect Dis*, 24(4): 646-53.

Ramírez Vázquez, H. Consideran que son olvidadas enfermedades ligadas a rickettsiosis. *Al Día. Noticias de Salud [Internet]*. Cuba: Infomed; 2015. [citado 01 Nov 2016]. Recuperado de: Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2015/09/30/consideran-que-son-olvidadas-enfermedades-ligadas-a-rickettsiosis/>

Weiss, M.M., Weiss, P.D., Mathisen, G., Guze, P. (2004). Rethinking smallpox. *Clin Infect Dis*, 39:1668-73.

BOTULISMO

Dra. Rosa María Arocha Hernández y Dr. Armando David Caballero Font

Aunque puede ser más antiguo, en Europa se describen afectados a finales del siglo XVIII en comedores de salchichas, y envenenamiento por salsa a inicios del siglo XIX, cuando Justinus Kerner (1786-1862) reconoció la relación de 230 pacientes con parálisis y la ingestión de salsa en Alemania en 1820. En el 1895, el microbiólogo belga Emile Pierre Van Ermengem terminó con la incertidumbre relacionada con la causa del botulismo, al demostrar que era producido por la toxina de un bacilo anaerobio, a partir de un brote ocurrido después de un funeral, donde enfermaron 34 personas incluida la orquesta invitada, con un saldo de tres fallecidos.

En el 1897, el microbiólogo Whilhem Kempner, utilizando la cepa del belga logró una antitoxina en una cabra. En el 1904 Landmann y Gaffky lo relacionan con vegetales en conserva (porotos). Así queda reconocido el botulismo por alimentos, después se identifican otras formas, el botulismo de las heridas en 1943, el infantil (1976) el inhalatorio accidental en 1962, el intestinal del adulto (1986) y por último el inhalatorio como bioterrorismo.

Concepto

El botulismo es un síndrome raro, pero potencialmente fatal afección neuromuscular producida por la intoxicación con exotoxinas del *Clostridium botulinum* y de forma casuística por otros *Clostridium*, como el *C. baratii* y el *C. butyricum*, capaz de provocar el botulismo humano con una dosis tan pequeña como 50 ng. Existen tres variedades: botulismo alimentario (niños y adultos), botulismo por heridas y botulismo intestinal.

La toxina botulínica, por su potencia, se ha considerado como posible elemento de terrorismo o arma biológica.

Agente causal

Clostridium botulinum constituye un grupo heterogéneo de bacilos anaerobios formadores de esporas, grampositivos anaerobios; se encuentran en el suelo, en sedimentos marinos, alimentos del mar, frutas y vegetales; se reproduce en ambientes alcalinos (pH>4,5), con escaso contenido en azúcar y sal, forma esporas resistentes al calor, que germinan en condiciones anaerobias y abundantes en sustratos para hacer crecer bacilos productores de neurotoxinas botulínicas, lo que explica la baja incidencia del síndrome.

Se han descrito ocho tipos de neurotoxinas diferentes desde el punto de vista antigénico, cuatro afectan al humano (los tipos A, B, E y de forma infrecuente F), otras afectan solo a los ani-

males (C, D y G) y una última llamada FA o Fx que es la toxina botúlica H, quimérica y sin causar afección conocida o sujeta a su neutralización por los serogrupos de antitoxinas. Otras especies de Clostridios son capaces de producir toxinas botulínicas, como *C. butyricum* (toxina tipo E), *C. baratii* (toxina tipo F) y *C. argentinense* (toxina tipo G). Estas neurotóxicas son consideradas como las toxinas más letales debido a su potencia y letalidad, con una dosis letal (LD_{50}) de 1 a 3 ng/kg de peso corporal.

Epidemiología

Es una enfermedad infrecuente, aunque se reporta en todo el mundo. El Centro de Control de Enfermedades (CDC, siglas en inglés) americano reportó desde el 2011 al 2015 el diagnóstico de 162 casos anuales en los EE.UU.; en Cuba muy raras veces se ingresan casos con este diagnóstico en las salas de cuidados intensivos (más o menos de 5 a 6 casos anuales).

El botulismo alimentario se ha asociado ante todo con los alimentos envasados en los hogares (especialmente verduras, frutas, condimentos y menos frecuente carnes y pescados). En ocasiones, los alimentos prefabricados originan brotes, pero algunos de ellos son el resultado de manipulación inadecuada de estos, tras su adquisición. Los brotes detectados en restaurantes, colegios y domicilios particulares atribuyen a fuentes poco comunes: pasteles de carne o pollos preelaborados, guisos de carne, fiambre de pavo, cebollas salteadas, patatas asadas y ajo picado en aceite.

Se ha planteado que los habitantes en zonas rurales y áreas extensas en construcción son más susceptibles de adquirir el botulismo que las personas que habitan zonas urbanas. La lactancia materna se ha considerado un factor protector contra el botulismo, y la transición entre esta y la alimentación oral puede ser considerada un factor de riesgo; de igual forma la constipación en niños mayores de 2 años es también otro factor de riesgo, debido a que la disminución de la motilidad colónica puede facilitar la germinación de esporas en el tracto gastrointestinal, y a partir de ellas la liberación de la neurotoxina botulínica.

El botulismo infantil afecta casi siempre a lactantes menores de 6 meses de edad y se asocia al consumo de alimentos contaminados por esporas (fundamentalmente la miel). Aunque no se han definido los factores que permiten la colonización intestinal con *C. botulinum*, su predisposición disminuye conforme se desarrolla la flora intestinal normal. La incidencia del botulismo de las heridas no se conoce, pero la enfermedad es muy rara. Antes de 1950 la mortalidad asociada al botulismo provocado por alimentos era muy alta, alcanzaba cifras que sobrepasaban el 50 %, pero el desarrollo social y de la terapia intensiva en el mundo permitieron que la mortalidad por botulismo haya disminuido hasta el 3 %, y se ha dividido en menos del 1 % para el botulismo infantil, el 7 % para el botulismo producido por alimentos y el 22 % para los casos raros de botulismo de origen desconocido.

Como enfermedad gobernada por una toxina el botulismo no es transmisible y basta seguir las precauciones habituales de aislamiento, a menos que se sospeche de meningitis bacteriana.

Patogenia

Toxinas

Las exotoxinas son producidas por el *Clostridium botulinum* y otras especies de Clostridium, que son bacilos anaerobios obligados y productores de esporas que se eliminan por las heces de animales y humanos infectados. Las esporas sobreviven por más de 30 años en medios líquidos, y

posiblemente más en condiciones secas, pueden soportar temperatura de 100 °C durante horas y germinar a temperaturas inferior a 3 °C. Entre los alimentos contaminados se encuentran vegetales, frutas, legumbres, carnes, pescados, embutidos, productos enlatados sobre todo caseros, quesos y salsas. Alimentos cuyo pH esté entre 4,5 y 8,9 y envasados libres de oxígeno son potencialmente botulígenos.

En la actualidad se describen ocho serotipos de toxinas denominadas desde la A hasta la H, de ellas afectan al ser humano: A, B, E, F, G y H, las tres últimas son poco frecuente que causen el síndrome, la A es la más potente y frecuente, seguida por la B. La mayor parte de las cepas de *C. botulinum* producen una solo neurotóxina, pero ya se han encontrado cepas capaces de producciones duales de neurotóxinas. El *C. baratji* produce toxina F y el *C. butyricum* produce toxina E, estas exotoxinas son polipéptidos que por la acción de proteasas durante la lisis bacteriana se convierten en dos formas activas: una cadena ligera de 50 kDa y otra cadena pesada de 100 kDa. La cadena pesada tiene dos dominios funcionales: el dominio C-terminal involucrado con la unión de la neurotoxina a los receptores específicos en las terminales nerviosas periféricas, y el dominio N-terminal vinculado con la translocación de la cadena ligera hacia el citoplasma de la célula nerviosa. La cadena ligera es una metaloproteasa de zinc, que bloquea la liberación del neurotransmisor acetilcolina desde las vesículas de las terminales nerviosas colinérgicas, y causante de la parálisis flácida del botulismo.

El modo de entrada de la toxina botulínica en el torrente sanguíneo depende del tipo de exposición al *C. botulinum*. En el botulismo infantil la ausencia de un poderoso sistema inmune, característico de los niños, permite la proliferación de colonias de *C. botulinum*, capaces de producir neurotóxina botulínica en el tracto digestivo o bronquiolos; una vez liberadas, las neurotoxinas migran por vía de la transcitosis y atraviesan la barrera mucosa del intestino y del epitelio alveolar para avanzar hacia la circulación. La ingestión de toxinas preformadas en alimentos almacenados y contaminados por el *C. botulinum* provoca el llamado botulismo producido por alimentos, y a partir de ahí ocurre lo mismo que en el botulismo infantil. El botulismo de las heridas se origina por la germinación de esporas de *C. botulinum* en tejidos desvitalizados, producido por la inyección subcutánea de drogas contaminadas por esporas de *C. botulinum*.

La neurotoxina se absorbe en el duodeno y yeyuno, pasa a la circulación sistémica para unirse a los receptores colinérgicos de los terminales presinápticos de las uniones neuromusculares motoras y autonómicas; la mitad de la cadena pesada (150 KD) de la toxina promueve una endocitosis, después la cadena ligera (50 KD) se separa y se libera del citosol.

La cadena ligera se une a receptores proteicos específicos (sensible N-acetilmaleimide receptor [SNARE], vesícula asociada a membrana proteica [VAMP] y sinaptosomal asociada a proteína-25 [SNAP-25]), produce la unión y fusión de las vesículas de acetilcolina en las membranas presinápticas de la unión neuromuscular en los ganglios autónomos, y en la terminal de los nervios parasimpáticos con bloqueo de la liberación permanente de acetilcolina (exocitosis) en la unión neuromuscular y despolariza la membrana postsináptica, lo que da lugar a la inhibición de la contracción muscular, causando una parálisis.

Diferente a las esporas las toxinas se destruyen a 85 °C a los 30 min o a 100 °C a los 5 min, a la exposición de la luz solar durante 3 h y en agua clorada durante 30 min. La dosis letal de la toxina A se estima de 70 µg para un humano de 70 kg de peso por vía oral; de 0,09 a 0,15 µg por vía i.v. o i.m. y de 0,70 a 0,90 µg por vía inhalatoria.

Manifestaciones clínicas

El botulismo humano puede ser clasificado en las variantes clínicas siguientes:

- Botulismo por alimentos:
 - Botulismo en recién nacidos y niños.

- Botulismo en adultos.
- Botulismo intestinal del adulto.
- Botulismo en heridas.
- Botulismo inhalatorio.

Botulismo por alimentos

Botulismo en recién nacidos y niños. El botulismo infantil fue reconocido por primera vez en el año 1976, por regla general afecta a los niños menores de un año; es la forma más común de botulismo que se observa en los EE.UU., se manifiesta combinado con hipotonía, debilidad bulbar y parálisis flácida de los músculos esqueléticos, aunque puede presentarse con diferentes variantes clínicas.

Aparece rápido y severo, en el botulismo provocado por neurotoxina A es aún más grave que con la neurotoxina B, lo cual aumenta la estadía hospitalaria de estos pacientes.

Es típico que el primer síntoma en los recién nacidos y niños sea la constipación (más de 3 días sin defecar), seguido por letargia, disminución de la actividad espontánea y anorexia, además, el recién nacido puede experimentar pérdida del control de la cabeza por debilidad de los músculos del cuello, que suele progresar a hipotonía y debilidad descendente simétrica con la posibilidad de involuocar al diafragma.

La parálisis de los nervios craneales se manifiesta por ptosis palpebral, pupilas con reacción perezosa a la luz, disminución del reflejo gag y debilidad bifacial, así como manifestaciones disautonómicas en estadios avanzados del síndrome.

Botulismo en adultos. Los síntomas aparecen entre 12 y 72 h después de ingerir los alimentos contaminados, la gravedad y rapidez del cuadro clínico se relaciona con la cantidad de toxina absorbida y de su cinética de absorción. Los síntomas iniciales suelen ser gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, calambres abdominales debido a otros metabolitos bacterianos que acompañan las toxinas botulínicas. Aparecen síntomas de disfunción parasimpática y neurológica como sequedad de la boca, visión borrosa con pupilas dilatadas y poco reactivas, la diplopía sucede por debilidad y parálisis de la musculatura extrínseca ocular, nistagmo; también puede aparecer disartria, disfagia y dificultad para tragar debido al compromiso bulbar. Puede ocurrir parálisis descendente simétrica que afecta miembros superiores, tronco y miembros inferiores, además, otras disfunciones autonómicas como hipotensión ortostática, retención urinaria, hipotermia y alteración en la amplitud del pulso.

La insuficiencia respiratoria ocurre por debilidad de los músculos de la vía aérea superior (con la consiguiente obstrucción) y por debilidad de los músculos respiratorios en especial el diafragma; estos pacientes requieren ventilación mecánica muy prolongada (para la toxina A más de 50 días y para la toxina B cerca de 30 días). Se describen síntomas generales como fatiga, molestias torácicas y falta de aire. Los pacientes casi siempre están alertas (el 93 % para toxina A y el 88 % para la toxina B), sin embargo, para la toxina E (73 %) están letárgicos. Los porcentajes de aparición de los síntomas varían entre las toxinas, y la toxina E suele dar más síntomas pupilares y autonómicos que la toxina A y la toxina B.

Botulismo intestinal del adulto

Previamente denominado botulismo de origen indeterminado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades; puede aparecer después de una cirugía intestinal, aclorhidria gástrica, uso de antibiótico de amplio espectro y enfermedad inflamatoria intestinal. Es muy posible que sea subdiagnosticado. Este tipo de botulismo se debe a la ingestión de esporas que germinan y colonizan gran parte del tracto intestinal, producen las toxinas in vivo. En niños es más fre-

cuenta, de variable gravedad, predomina la constipación, anorexia, tetraparesias, letargo, llanto seco, algunos síntomas oculares y rara vez insuficiencia respiratoria.

Botulismo en heridas

Se observa en heridas con abscesos, desvitalizadas, necróticas, ofrecen condiciones ideales para la germinación de las esporas y la colonización, se producen las toxinas que pasan a la circulación con velocidad moderada durante un periodo de 4 a 14 días con una mediana de 7 días. Se describen pacientes por la drogadicción subcutánea, donde predominan los síntomas neurológicos y ausencia de síntomas gastrointestinales.

Botulismo inhalatorio

En Alemania en 1962, de manera accidental en un laboratorio, se enfermaron tres humanos por aerosoles, presentaron a los tres días trastornos pupilares y de los movimientos oculares, disartria y debilidad difusa durante 4 días. En 1990, por acto terrorista en Japón se liberaron toxinas botulínicas que no provocaron enfermedad en humanos.

También se describe botulismo iatrogénico por la utilización médica de la toxina botulínica, p. ej., disfagia debido a inyección cervical por distonía cervical y luxación mandibular debido a inyección en las parótidas por sialorrea.

Evidentemente la letalidad ha disminuido con el desarrollo de las antitoxinas y con la ventilación artificial; antes el 100 % de los pacientes morían con insuficiencia respiratoria, en la actualidad pueden ser salvados, aunque con la ventilación prolongada algunos fallecen debido a las complicaciones del encamamiento y de la ventilación artificial, con *shock* séptico o disfunción múltiple de órganos.

Diagnóstico

La toxina botulínica puede ser detectada en las heces fecales mediante un estudio de neutralización de la toxina por bioensayo, puede permanecer en las heces fecales durante 6 meses después de haber sido liberada por el *Clostridium*. Si debido a la constipación u otra dificultad no pueden obtenerse muestras de heces fecales, se trata de descompactar las heces por tacto rectal o realizar pequeños enemas evacuantes con 30 mL de agua no bacteriostática estéril. La toxina se localiza con poca frecuencia en el suero.

En el diagnóstico clínico puede ser útil la electromiografía, ofrece un patrón inespecífico de un trastorno presináptico en la unión neuromuscular donde la electromiografía por aguja muestra un patrón de potencial motor con baja amplitud y corta duración, con ondas positivas agudas y potenciales de fibrilación. Los estudios de conducción nerviosa donde puede encontrarse disminución de la amplitud del potencial de acción de la unidad motora, al menos en dos grupos musculares, facilitación tetánica y posttetánica definida por una amplitud mayor que 120 s sobre la basal, con ausencia de agotamiento posttetánico, sugieren el diagnóstico de botulismo. Además, suele existir un patrón caracterizado por abundantes potenciales de acción, breves y de pequeña amplitud, seguido a la estimulación del músculo.

En el caso de botulismo de las heridas se aísla a partir de los cultivos en medios anaerobios.

El bioensayo con ratas se considera *el estándar de oro* del diagnóstico de botulismo, pero su costo, las razones éticas al tener que trabajar con animales vivos y la demora para obtener el resultado, hace que se utilice muy poco en la práctica clínica.

Se han estudiado múltiples *test* para el diagnóstico rápido de las neurotoxinas botulínicas, pero su uso no se ha generalizado y se emplean muy poco en los países subdesarrollados, las más mencionadas son:

- Elisa o ensayo de enzimas unidas a inmunosorbente.
- Ensayos de inmunocromatografía de flujo lateral y columna de flujo.
- InmunoPCR/liposomaPCR.
- *Enzyme-linked immunosorbent assay on a chip* (EOC).
- Biosensores.
- Ensayo de transferencia de energía por resonancia fluorescente.
- Citometría de flujo.
- Ensayo de fluorescencia de endopeptidasa.
- Tecnología centrífuga microfluídica.
- Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia.
- Voltimetría cíclica y espectroscopia por impedancia electroquímica.
- Detección inmune de productos de división.
- Espectrometría de masa de la endopeptidasa.
- Espectrometría ultravioleta visible y ensayo colorimétrico.
- Detección del *surface-enhanced raman scattering* (SERS).
- Ensayos basados en células.

Ninguno de estos métodos de detección de la neurotoxina botulínica se usan de forma sistemática en la práctica clínica y han sido objeto de muchas investigaciones (Hobbs Robert, 2019).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del botulismo infantil es amplio e incluye varias alteraciones genéticas, metabólicas, neuromusculares y de causa infecciosa (encefalitis por enterovirus, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, enfermedades mitocondriales, enfermedad de la “orina de guarapo de arce”, aciduria glutárico tipo I y atrofia muscular espinal tipo I). En el caso de los adultos los principales diagnósticos diferenciales se realizan con el síndrome de Guillain-Barré y sus variantes, particularmente el síndrome de Miller-Fisher, polineuritis craneales, miastenia grave, el síndrome miasteniforme de Eaton Lambert provocado por neuroblastoma y parálisis por picadura de garrapatas.

Tratamiento

El tratamiento del botulismo consiste en la administración de antitoxina, ingreso hospitalario o en cuidados intensivos según la gravedad del caso, monitoreo estricto y constante, apoyo respiratorio cuando es necesario y desbridamiento de las heridas en casos de botulismo por heridas.

Tratamiento específico

Antitoxina botulínica. La posibilidad de intentar neutralizar los efectos de la toxina botulínica mediante vacunas, antitoxinas o toxoides botulínicos no fue real hasta 1970, en ese año el Instituto de Investigación de Enfermedades Infecciosas del ejército de los EE. UU. desarrolló la primera antitoxina botulínica proveniente del suero de caballos, única antitoxina botulínica existente en ese país hasta 1990, más tarde, a partir de ella se desarrollaron serotipos de antitoxina botulínica monovalente y bivalente, para las toxinas botulínicas A, B y E principalmente,

los serotipos AB se usaron para neutralizar los efectos de la antitoxina botulínica del botulismo de las heridas, y para el botulismo de origen alimentario se emplearon las mezclas de serotipos bivalentes y monovalentes, hasta que se unieron y apareció la antitoxina botulínica equina trivalente (serogrupos A, B y E).

En el 2003 la Administración de Alimentos y Drogas aprobó el uso de una antitoxina botulínica derivada de seres humanos, previamente inyectados con una vacuna pentavalente, conocida como toxoide botulínico pentavalente (TBP). Esta vacuna se obtuvo de donantes de sangre de pacientes inmunizados y del plasma congelado de esas donaciones. Su uso fue discontinuado al probarse su inmunogenicidad, poca efectividad y pérdida de potencia como vacuna, lo que dio lugar en el 2011 a la desaparición del uso de la inmunoglobulina botulínica (IGB) en los niños que fueron siempre su utilización preferencial, mientras, se mantenía el uso de la antitoxina botulínica equina trivalente para el tratamiento del botulismo de los adultos, el cual nunca se recomendó para los niños dadas sus reacciones adversas en esta población y a la sensibilización tardía a las proteínas equinas que tenían los niños.

La antitoxina botulínica neutraliza la toxina no unida a su receptor o circulante, por lo que no revierte la toxina que provoca la parálisis, la cual solo puede desaparecer semanas o meses después, a partir del fenómeno de regeneración motora; la antitoxina botulínica administrada de forma temprana y en las dosis adecuadas según el prospecto, reduce la duración y la gravedad de los síntomas. La globulina antibotulínica inmune humana (GBI-IV) es un antisuero bivalente humano contra las toxinas A y B. La antitoxina equina es bivalente para las toxinas A y B, también existe una monovalente para la toxina E.

Ya se ha desarrollado desde el 2010, la antitoxina equina heptavalente, compuesta por anticuerpos y fragmentos de antígenos-anticuerpos, que se recomienda para ser usada en mayores de un año, y que de manera progresiva reemplaza todas las formas de antitoxina botulínica indicadas en niños. Hoy día la Administración de Alimentos y Drogas recomienda su uso para niños mayores de un año y adultos, sobre todo en pacientes con botulismo inducido por alimentos y por heridas. Su forma de presentación es en frascos de 250 mL, que deben mantenerse en congelación y cada frasco contiene 100 mg/mL de antitoxina botulínica equina heptavalente, y 1 mL del medicamento equivale a 100 mg máximo del mismo o a 750 U.

Algunas recomendaciones para el uso de la antitoxina botulínica son:

- Actúa mejor cuando se administra de manera precoz, ya que actúa solo contra la toxina botulínica libre en plasma.
- Antes de administrarse debe hacerse un *test* cutáneo para evaluar su hipersensibilidad.
- En todos los casos en que se use la antitoxina botulínica debe estar a disposición por si fuera necesaria, la epinefrina y otras medidas de apoyo inmediato para una posible reacción alérgica grave.
- Si existen factores de riesgo para hipersensibilidad elevada a la antitoxina botulínica, debe administrarse menos de 0,01 mL/min de esta antitoxina como dosis de prueba y evaluar la respuesta antes de administrar la dosis total.
- La antitoxina botulínica viene congelada y preparada en frascos, para su administración al paciente se recomienda:
 - Colocarla en refrigeración a temperatura de 2 a 8 °C, al menos 14 h.
 - Colocarla a temperatura ambiente durante 1 h y después en baño María a 37 °C, hasta que se descongele (método más rápido).
- Una vez descongelada la antitoxina botulínica, no debe congelarse más.
- No usar la antitoxina contenida en el frasco si está turbia, contenga partículas o esté descolorida.
- Tan pronto se abra un frasco de antitoxina botulínica, se administra al paciente, lo más rápido posible.

- No agitar el contenido del frasco con antitoxina botulínica.
- La antitoxina botulínica se administra al paciente en solución de 1:10 con solución salina fisiológica (0,9 %), por vía i.v. en una perfusora o bomba de infusión provistas de un filtro de 15 micrones estériles, no pirogénico y con muy baja probabilidad de unión a proteínas.
- En pacientes pediátricos de 1 a 17 años, la velocidad de comienzo de la dosis de infusión de la antitoxina botulínica debe ser de 0,01 mL/kg/min, si se tolera bien, puede incrementarse la dosis sin sobrepasar la dosis máxima de 0,3 mL/kg/min.
- En pacientes adultos con 17 años o más, la velocidad de comienzo de la infusión debe ser de 0,05 mL/min, si se tolera bien, se puede aumentar la frecuencia de la misma dosis cada 30 min, sin sobrepasar la dosis máxima de 2 mL/min.

En niños menores de un año la dosis de comienzo de la infusión debe ser el 10 % de la dosis de comienzo del adulto, con una velocidad de infusión inicial de 0,01 mL/kg/min. Puede repetirse si es bien tolerada cada 30 min, sin sobrepasar la dosis máxima, que en estos pacientes es de 0,3 mL/kg/min.

Botulismo de la herida. Desbridar la herida, dos viales de antitoxina i.v., como antibiótico amoxicilina y antianaerobios.

Cuidados respiratorios. Si progresa a la insuficiencia respiratoria, usar la ventilación mecánica con profilaxis para la neumonía asociada al ventilador.

Uso de antibióticos. Si se utilizan antibióticos, evitar los aminoglucósidos y los macrólidos.

Medidas generales y de protección

Reportar a las autoridades sanitarias es responsabilidad del médico que diagnostica, para establecer el control epidemiológico.

Se recomienda que el paciente con sospecha o diagnóstico de botulismo ingresa en la unidad de cuidados intensivos para su monitorización, con especial énfasis en las vías respiratoria y detectar temprano los síntomas de insuficiencia respiratoria:

- Medidas de control para la manipulación de los enfermos.
- Control de los desechos (fundamentalmente heces fecales) y tratamiento con hipoclorito.
- Mantener hidratación y los balances hidroelectrolíticos y acidobásicos.
- Alimentación.
- Profilaxis de las trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar.
- Protección gástrica.
- Profilaxis de las escaras.
- Cuidados oculares.

Reacciones secundarias a la antitoxina botulínica

- Reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, inflamación de la cara, labios o lengua.
- Orina de color oscuro.
- Pulso cardíaco rápido o irregular.
- Dolor de espalda y articulaciones.
- Escalofríos.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas.
- Inflamación.
- Insulina (interacción medicamentosa).
- El médico debe interrogar al paciente sobre los antecedentes siguientes:

- Asma o fiebre del heno.
- Diabetes.
- Una reacción alérgica o inusual a la antitoxina botulínica equina heptavalente, a equinos, a otros medicamentos, alimentos, colorantes o conservantes.
- Si está embarazada o tratando de quedar embarazada.
- Si está lactando.

Si existe disponibilidad de ninguna de las variantes (actuales o en desaparición) de antitoxina botulínica, se recomienda ingresar al paciente con botulismo grave en la unidad de cuidados intensivos y aplicar tratamiento sintomático que al menos impida el fallecimiento por depresión respiratoria.

Profilaxis

- Educación acerca de la enfermedad.
- Evitar la diseminación y la germinación de las esporas.
- Desechar alimentos con cambios de olor, color, etc.
- Desechar y destruir alimentos enlatados vencidos y con la lata abultada.
- Toxoide pentavalente (A, B, C, D, E) investigación y uso en militares y trabajadores de laboratorio.

Bibliografía

- Abrutyn, E. (2006). Botulismo. En: Kasper, L., Braunwald, E., Fauc, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., (ed). Harrison's principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Co. p. 842-45.
- Beers, M.H., Porter, R.S., Jones, T.V. (2007). Manual Merk de diagnóstico y tratamiento. 11na. ed. Madrid: Elsevier.
- OMS. (2018). Botulismo (accessed March 23, 2019). Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
- Burke, A.C. (2013). Antibiotic Essentials. Chapter 2. Empiric therapy based on clinical syndrome. 12th edition, Jones & Bartlett Learning, 17-184.
- Carrillo-Marquez, M.A. (2016). Botulism. *Pediatrics Review*, 37(5).
- Cusmano, L., Romano, M., Bucci, Z. (2018). Análisis epidemiológico del botulismo del adulto. Experiencia de doce años en un centro especializado. *El Muñiz*, 7: 65-7.
- Dong, M., Masuyer, G., Stenmark, P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Ann Rev Biochem*, Nov 02.
- Eivazzadeh-Keihan, R., Pashazadeh-Panahi, P., Baradaran, B., de la Guardia, M., Hejazi, M., Sohrabi, H., Mokhtarzadeh, A., Maleki, A. (2018). Recent progress in optical and electrochemical biosensors for sensing of Clostridium botulinum neurotoxin. *Trends Anal Chem*, 103:184-197. doi: 10.1016/j.trac.2018.03.019.
- García-Rodríguez, C., Razai, A., Geren, I., Lou, J., Conrad, F., Wen, W.H., Farr-Jones, S., Smith, T., Brown, J., Skerry, J., et al. (2018). A Three Monoclonal Antibody Combination Potently Neutralizes Multiple Botulinum Neurotoxin Serotype E Subtypes. *Toxins* (Basel), 10:105. doi: 10.3390/toxins10030105.
- Griese, S.E., Kisselburgh, H.M., Bartenfeld, M.T., Thomas, E., Rao, A.K., Sobel, J., Dziuban, E.J. (2017). Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*, 66(suppl 1):S17-S29.
- Harris, A. (2016). Clostridium botulinum. *Encycl Food Heal*:141-5. doi:10.1016/B978-0-12-384947-2.00172-0.
- Hobbs Robert, J., Thomas Carol, A., Halliwell, J., Gwenin Christopher, D. (2019). Rapid Detection of Botulinum Neurotoxins-A Review. *Toxins* (Basel), 11(7):418. doi: 10.3390/toxins11070418
- Jankovic, J. (2017). Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*, 32:1131-38. doi: 10.1002/mds.27072.
- Jeffery, I.A., Karim, S. (2018). Botulism. Stat Pearls [Internet]. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Ledermann, D.W. (2003). Historia del botulismo. *Rev Chil Infect*, Edición Aniversario:39-41.
- Ministerio de Salud de la Nación. (2016). Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario. Edición 2016. Programa nacional de prevención y control de las intoxicaciones-precotox departamento de salud ambiental serie: *Temas de salud ambiental*, 26. Recu-

- perado de: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000783cnt-20160225-Guia-Botulismo-Alimentario-2016>.
- Murray, P. (2006). Microbiología médica. España:Elsevier.
- Ni Samantha, A.; Brady Mark, F. (2018). Botulism Antitoxin. StatPearls [Internet]. November 21.
- O'Horo, J.C., Harper, E.P., El Rafei, A., Ali, R., DeSimone, D.C., Sakusic, A., Abu Saleh, O.M., Marcelin, J.R., Tan, E.M., Rao, A.K., Sobel, J., Tosh, P.K. (2017). Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923-2016. *Clin Infect Dis*, 66(suppl 1):S43-S56.
- Peck, M.W. (2002). Clostridia and foodborne disease. *Microbiol today*, 29: 9-12.
- Peck, M.W., Vliet Van, A.H.M. (2016). Impact of Clostridium botulinum genomic diversity on food safety. *Curr Opin Food Sci*, 10:52-9. doi:10.1016/j.cofs.2016.09.006.
- Peck, M.W., Smith, T.J. (2017). Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins*, 9(1):38. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/toxins9010038>
- Pelayo, U. (2007). Zoono antropomosis. La Habana: Ed. Ciencias Médicas.
- Pilch, R.F., Zilinskas, R.A. (2005). Encyclopedia of bioterrorism defense. New Jersey, Hoboken: Willey-Liss.
- Rao, A.K., Lin, N.H., Jackson, K.A., Mody, R.K., Griffin, P.M. (2017). Clinical Characteristics and Ancillary Test Results Among Patients with Botulism-United States, 2002-2015. *Clin Infect Dis*, 66(suppl 1):S4-S10.
- Rosow, L.K. (2015). Infant Botulism: Review and Clinical Update. *Pediatric Neurology*, 52(5):487-92.
- Schussler, E., Sobel, J., Hsu, J., Yu, P., Meaney-Delman, D., Grammer, L.C., Nowak-Wegrzyn, A. (2017). A Systematic Review. *Clin Infect Dis*, 66(suppl 1):S65-S72.
- Sobel J. Tucker N. Sulka A. McLaughlin J Maslanka S. Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1606-11.
- Sobel, J., Rao, A.K. (2017). Making the Best of the Evidence: Toward National Clinical Guidelines for Botulism. *Clin Infect Dis*, 66(suppl 1):S1-S3.
- Tehran Domenico, A., Pirazzini, M. (2018). Novel Botulinum Neurotoxins: Exploring Underneath the Iceberg Tip. *Toxins* (Basel), 10(5):190. doi: 10.3390/toxins10050190
- Thirunavukkarasu, N., Johnson, E., Pillai, S., Hodge, D., Stanker, L., Wentz, T., Singh, B., Venkateswaran, K., McNutt, P., Adler, M., et al. (2018). Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. *Front Bioeng Biotechnol*, 6:80. doi: 10.3389/fbioe.2018.00080.
- Varma, J.K., Katsitadze, G., Moiscrafshvili, M., Zardiashvili, T., Chokheli, M., Tarkhashvili, N. (2004). Signs and symptoms predictive of death in patients with foodborne botulism. Republic of Georgia, 1980-2002. *Clin Infect Dis*, 39: 357-62.
- Woods, J.B. (2005). Medical management of biological casualties handbook. 6th edition. US Army Medical Research Institute of Infections Disease, Fort Detrick, Frederick, Maryland.
- Zariquiey-Esteva, G., Galeote-Cózar, D., Santa-Candela, P., Castanera-Duro, A. (2018). Botulism in the ICU: Nursing care plan. *Enferm Intensiva*, 29(2):86-93.

COMPLICACIONES DEL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

*Dra. Lilia María Ortega González, Dr. Omar Batista Kuchinski,
Dr. Jesús Valdés Casanova y Dr. Jorge Pérez Ávila*

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) como endemia mundial ha constituido mucha preocupación para la humanidad. Los sistemas de salud y gobiernos del mundo realizaron ingentes y costosos esfuerzos para controlar este terrible flagelo, que sin dudas resultaron fructíferos y alentadores para el futuro. El uso de novedosas terapias antirretrovirales ha permitido mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos enfermos, no obstante, algunos pacientes se complican y necesitan el concurso de los cuidados intensivos en momentos de recaídas de infecciones crónicas, tumorales u otras enfermedades oportunistas que son causa de inicio clínico o diagnósticos tardíos.

Sarcoma de Kaposi

Concepto

El sarcoma de Kaposi es un tumor maligno del endotelio linfático. La enfermedad fue descrita por el dermatólogo húngaro Morits Kaposi, en Viena en 1872, bajo el nombre de sarcoma múltiple pigmentado idiopático.

Epidemiología

Se describen cuatro formas epidemiológicas:

- La forma clásica fue la primera en ser descrita. Afecta en su mayoría a hombres (de 5 a 15 veces más que las mujeres) con más de 60 años. Se conoce de las regiones orientales del Mediterráneo. La incidencia entre los varones infectados por virus herpes humano 8 (VHH-8) es aproximadamente 1/3500, su presentación suele ser cutánea, afecta sobre todo los miembros inferiores y con frecuencia es indolora.
- La forma endémica fue descrita a partir de 1950 como una de las formas más frecuentes de cáncer en África Central y Oriental. Afecta a los hombres en un rango de 10 a 15 veces más que las mujeres. En hombres de edad avanzada la evolución puede ser semejante a la forma clásica, aunque en personas más jóvenes se presenta como un cáncer más agresivo, diseminado, con lesiones multifocales (distribuidas) que con frecuencia involucran las vísceras y afectan ganglios linfáticos.

- La forma postrasplante comenzó a observarse en los años 1970, en pacientes trasplantados sobre todo de riñón, sometidos a tratamientos inmunosupresores para evitar el rechazo. La incidencia del sarcoma de Kaposi en estas personas es alrededor de 500 o 1000 veces más elevada que en la población general. La infección por el VHH-8 puede ser antes del trasplante o como consecuencias de este.
- La cuarta forma es la asociada al virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Fue precisamente la concurrencia durante un periodo breve, en un número inusitado de casos entre varones homosexuales en California que alertó la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Patogenia

Para su desarrollo, el sarcoma de Kaposi requiere que se produzca una compleja interacción de citoquinas y factores de crecimiento: muchas citoquinas inmunoestimuladoras que las células producen como respuesta a la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida favorecen la proliferación del sarcoma de Kaposi. Además, se cree que la proteína Tat (de transactivación) del mismo virus es otro factor promotor de este sarcoma; todo ello explica por qué esta enfermedad es particularmente agresiva cuando se asocia a la infección por VIH, aunque no puede explicar sus pautas epidemiológicas. Si el sarcoma de Kaposi se originara solo por alteraciones celulares, un porcentaje mucho mayor de pacientes seropositivos lo sufriría, ya que los desequilibrios de citoquinas y la presencia de Tat extracelular son características de la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida.

En 1994 un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia encontró, en las muestras de biopsia procedentes de enfermos con sarcoma de Kaposi, un virus de la familia de los Herpesvirus (HV) que denominaron KSHV, y que hoy se conoce como herpes virus humano 8 (HHV-8). Actualmente se acepta que la infección por el herpes virus tipo 8 es un factor presente en los pacientes enfermos con sida, que desarrollan sarcoma de Kaposi.

Formas clínicas asociadas al paciente con VIH

Afección cutáneomucosa

Las manchas del sarcoma de Kaposi, llamadas tumores o lesiones, tienen un color que varía de rojo rosáceo a morado. Por lo general las lesiones son planas y no provocan dolor; a diferencia de los moretones, no se aclaran cuando se las presiona. Las lesiones cutáneas (en la piel) del sarcoma de Kaposi no suelen ser mortales, sin embargo, pueden resultar emocionalmente traumáticas, en especial cuando aparecen en la cara; con el tiempo estas lesiones pueden agravarse, hacerse más visibles y dolorosas.

Algunas personas manifiestan una sola lesión, quizás en una pierna y en ningún otro lugar. En algunos pacientes la aparición de las lesiones es lenta, aproximadamente una cada varios meses, mientras que en otros surgen varias lesiones nuevas por semana. En términos generales cuanto mayor sea la inmunosupresión, más probabilidades habrá de que se manifiesten lesiones nuevas.

Las lesiones bucales del sarcoma de Kaposi pueden hacer difícil y dolorosa la acción de comer.

Afección gastrointestinal

Las lesiones gastrointestinales, en especial las del intestino grueso y el colon causan diarrea, calambres y hemorragia.

Afección pulmonar

La forma más grave de sarcoma de Kaposi es en los pulmones. El compromiso pulmonar sucede hasta el 50 % de los pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico, y casi siempre está precedido por afección cutánea o visceral. El tumor se hace más agresivo en la medida que se profundiza la inmunodepresión. Provoca síntomas como tos, disnea, fiebre y menos frecuente hemoptisis; cuadro similar a la neumocistosis, con la que se debe realizar el diagnóstico diferencial.

Afección linfática

Se expresa por linfoedemas de las extremidades debido a obstrucción linfática. También se observa en algunos casos edemas en otras localizaciones como la cara y el escroto. Además, existen otras localizaciones donde ocurren afección de hígado, cerebro y corazón.

Imagenología del sarcoma de Kaposi pulmonar

En la radiografía simple se evidencia engrosamiento del intersticio peribroncovascular, que se extiende desde los hilios hacia la periferia, en la medida que progresa la enfermedad. Luego este engrosamiento se vuelve nodular, además, se observan áreas de consolidación ocasionadas por coalescencia de nódulos. Se encuentran afectados con más frecuencia los sectores medios e inferiores.

Asimismo, se visualizan líneas de Kerley (en ocasiones asimétricas) que reflejan infiltración tumoral o edema secundario a la obstrucción linfática, derrame pleural y pericárdico y adenomegalias mediastínicas.

En estadios finales también se distinguen nódulos mal definidos e infiltrados intersticiales, que representan engrosamiento de los septos interlobulillares; esta afección puede ser asimétrica.

La tomografía demuestra engrosamiento de la pared bronquial, nódulos espiculados de 1 a 2 cm de diámetro, engrosamiento de septos interlobulares, que puede ser uniforme o nodular (Véanse figs. 185.1 y 185.2), derrame pleural unilateral o bilateral (35-50 %) y adenopatías hiliares y mediastínicas (16 %), como manifestación tardía de la enfermedad. Cuando existe compromiso de la vía aérea, la tomografía evidencia imágenes elevadas en la luz.

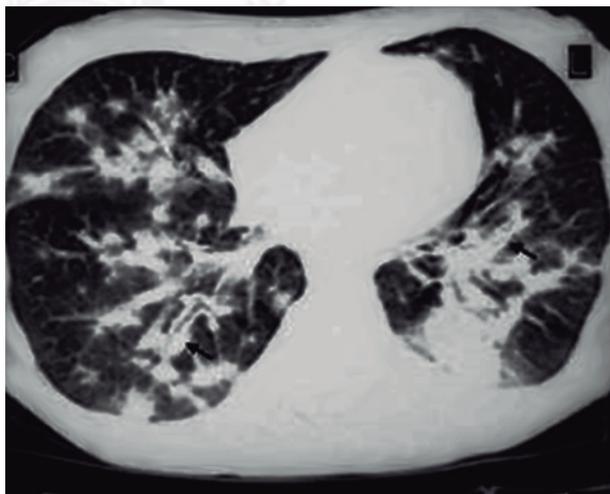


Fig. 185.1. TAC de pulmón en un paciente con sarcoma de Kaposi. Se observa engrosamiento peribronquial y los nódulos de distribución peribroncovascular.

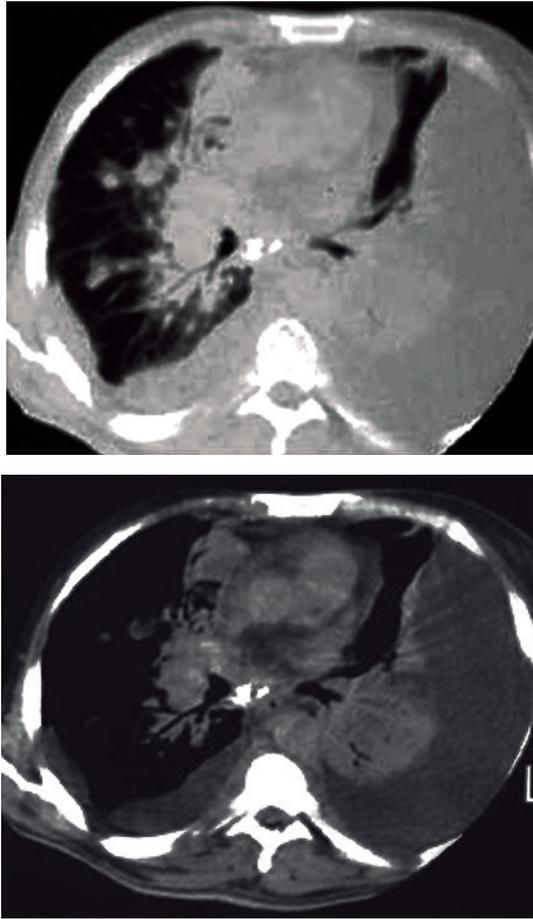


Fig. 185.2. TAC de pulmón en un paciente con sarcoma de Kaposi que presenta derrame pleural bilateral. A. Ventana pulmonar: engrosamiento peribronquial y nódulos del lado derecho. B. Ventana mediastínica: adenomegalia hiliar derecha y subcarinal calcificada.

En el estudio de pacientes con sospecha de sarcoma de Kaposi intratorácico son útiles los exámenes de medicina nuclear, ya que las lesiones que origina captan talio y nunca galio, a diferencia del linfoma que capta ambos radionucleidos, y de los procesos infecciosos que captan solo galio.

Estadios del sarcoma de Kaposi

Estadio I. Forma cutánea limitada (menos de 10 lesiones o afección de solo un área anatómica).

Estadio II. Forma cutánea diseminada (más de 10 lesiones o afección de más de un área anatómica).

Estadio III. Afección solo visceral.

Estadio IV. Afección cutánea y visceral o afección pulmonar.

Signos de mal pronóstico

Son signos de mal pronóstico la ausencia de sarcoma de Kaposi cutáneo, las infecciones oportunistas previas, el recuento de CD4 menor que 150 células/mm^3 y la presencia de leucopenia, anemia y de extensos derrames pleurales.

La presencia de edema o ulceración, afección extensa de mucosa oral y la afección visceral distinta de la ganglionar son considerados también factores negativos del pronóstico.

Diagnóstico

Las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi se diagnostican mediante el examen físico y se confirma a través de una biopsia de piel.

El estudio del sarcoma de Kaposi pulmonar requiere técnicas radiológicas de imagen de pulmón, las biopsias obtenidas durante la broncoscopia, punción transtorácica de lesiones o excéresis quirúrgica de lesiones pulmonares.

El sarcoma de Kaposi gastrointestinal se diagnostica mediante endoscopia, que puede ser alta (gastroduodenoscopia) o baja (colonoscopia). Las biopsias tomadas durante la endoscopia del tubo digestivo, histológicamente puede no ser útil si se toman fragmentos de mucosas superficiales; por ello se dice que el sarcoma de Kaposi gastrointestinal tiene un aspecto macroscópico muy particular, lo cual es muy útil para el diagnóstico asociado con lesiones cutáneas.

¿Cómo proceder ante un paciente con sospecha de sarcoma de Kaposi?

La sospecha clínica parte de un paciente en el cual se identifican lesiones cutáneas con las características antes descritas. Si no existe compromiso cutáneo o de mucosas, la presentación dependerá de la víscera afectada y los estudios se encaminan según sea el caso.

De manera general se expone un protocolo de actuación para un paciente con afección cutánea. Como parte de los estudios indicados se necesita investigar la extensión de la enfermedad, lo cual obliga al profesional de la salud a descartar la presencia de lesiones en otros órganos debido a que la conducta y el tratamiento difiere en cada caso.

Los pasos que se deben seguir son:

- Examen físico completo: identificación clínica de una o varias lesiones en piel o mucosas, presencia de adenopatías, nódulos en la glándula hepática, signos de condensación tumoral en pulmón, signos de derrame pleural, identificación de un sangrado digestivo, lesiones tumorales del canal perianal.
- Extirpación de lesión cutánea completa y toma de muestra para biopsia (confirmación histológica).
- Rayos X de tórax: si se observan signos de infiltración pulmonar es necesario indicar estudios de imagen con mayor precisión (tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear de pulmón).
- Gastroduodenoscopia y colonoscopia: se toman muestras para biopsias si existen lesiones.
- Hemograma completo con recuento total de plaquetas: requerido en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Química sanguínea que incluye: glucemia, creatinina, urea, ácido úrico, TGP y TGO (se requiere en pacientes susceptibles a tratamiento con quimioterapia).
- Estudios según evidencia de localización en otros órganos.
- Interconsulta con Dermatología y Oncología.
- Comienzo del tratamiento.

La atención de los pacientes con sida que presentan sarcoma de Kaposi, fundamentalmente con localización pulmonar asociada a insuficiencia respiratoria, pueden necesitar ingreso en unidades de terapia intensiva.

Tratamiento

Tratamiento antirretroviral

Si se tiene en cuenta el gran impacto que la terapia antiVIH posee sobre la carga viral y el recuento de células T, muchas personas con virus de inmunodeficiencia adquirida positivo que padecen sarcoma de Kaposi suelen observar mejoría de las lesiones mientras están bajo tratamiento. En ocasiones el resultado es muy efectivo y en otras, la terapia antiVIH puede prevenir la aparición de nuevas lesiones.

El inicio de la terapia antirretroviral o su modificación es obligatorio en todo paciente que comenzará tratamiento.

El tratamiento específico difiere en el paciente que solo presenta lesiones cutáneas, del paciente con enfermedad diseminada (compromiso visceral).

Sarcoma de Kaposi con afección cutánea

- Alitretinoin (panretin): es el único medicamento tópico que se analizó en estudios clínicos y está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos para el tratamiento de las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi. Este gel se aplica en las lesiones, tres o cuatro veces al día, y los estudios han demostrado que es efectivo.
- Crioterapia: se aplica nitrógeno líquido sobre la lesión, destruye las células de la lesión y estimula el desarrollo de células sanas. Es efectiva para las lesiones pequeñas.
- Radioterapia: para las lesiones cutáneas que sobresalen y son relativamente grandes o profundas, la radioterapia o radiación ionizante puede dar buenos resultados; se recomienda para tratar lesiones del sarcoma de Kaposi que aparecen en el pene o en los pies, debido a que otros tratamientos locales suelen ser dolorosos en estas partes del cuerpo. Con la radioterapia, la mayoría de las lesiones retroceden, aunque recrecen en 4-6 meses.
- Tratamiento intralesional: algunos tumores como los bucales pueden tratarse de forma local con una aguja hipodérmica y pequeñas cantidades de quimioterapia. Se han utilizado inyecciones intralesionales con diferentes compuestos (dinitroclorobenceno, factor de necrosis tumoral, vinblastina, interferon alfa).
- Interferón recombinante alfa-2b (INREC): este medicamento es una versión sintética de una proteína que el cuerpo elabora de forma natural, ataca al virus de inmunodeficiencia adquirida, ayuda a mejorar la función inmunológica y ha demostrado ser un tratamiento efectivo contra el sarcoma de Kaposi. Interferón alfa puede provocar efectos secundarios y actúa mejor en pacientes que presentan recuentos de células T relativamente elevados (más de 200 células/mm³) antes de iniciar el tratamiento.
- Extirpación quirúrgica.

Sarcoma de Kaposi diseminado

Desde 1995 la Agencia Reguladora de Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés) de los EE.UU. ha aprobado cuatro fármacos específicamente indicados para el tratamiento del sarcoma de Kaposi: doxorubicina liposomal y daunorubicina liposomal, recientemente paclitaxel y ácido 9-cisretinoico o alitretinoína.

Quimioterapia liposomal (doxil o daunoxome). Estos medicamentos representan un nuevo tipo de medicinas para quimioterapia estándar. Cada dosis de estos contiene millones de esferas

microscópicas de grasa y cada esfera contiene la forma activa del medicamento, lo cual aumenta la cantidad de este en la sangre y la cantidad de medicamento que llega a cada lesión. Algunas investigaciones revelan que la quimioterapia liposomal es más efectiva y menos tóxica que la quimioterapia estándar.

Quimioterapia estándar (doxorubicin, vincristina, bleomycin, etopósido, paclitaxel). Los efectos secundarios son considerables, especialmente en el caso de la quimioterapia (neutropenia, neuropatía periférica, toxicidad cardíaca, pérdida de cabellos y náuseas).

En Cuba se utiliza el paclitaxel (taxol) como esquema quimioterápico para pacientes con sarcoma de Kaposi diseminado. Se aplica en un régimen intravenoso cada 14 días, con una duración de 16 ciclos; se logra la regresión total o parcial de las lesiones en un número importante de pacientes. La efectividad y porcentaje de curación dependen de factores como: estado inmunológico al diagnosticarse la enfermedad, diseminación hacia órganos vitales y su compromiso, tolerancia a la quimioterapia, aparición de enfermedades oportunistas y depauperación física del paciente.

Como en otros tipos de cáncer, paclitaxel es efectivo para el tratamiento del sarcoma de Kaposi, aunque es sumamente tóxico: los efectos secundarios más comunes son leucopenia, anemia, pérdida de cabellos, debilidad, diarrea, náuseas o vómitos, dolor muscular o en las articulaciones y neuropatía periférica.

Atención al paciente grave

Los pacientes graves requieren ingreso en unidades de cuidados especiales para su tratamiento correcto. Las pautas de tratamiento se resumen de la manera siguiente:

- Reposo en cama, evitar la aparición de escaras.
- Apoyo psicológico al paciente y sus familiares: utilización de ansiolíticos y antidepresivos.
- Adecuado manejo de la vía aérea: oxigenoterapia en pacientes con compromiso respiratorio. La intubación y la ventilación mecánica solo se reservan para pacientes cuya expectativa de vida ameriten procedimientos invasivos (casi siempre en el paciente terminal los riesgos superan posibles beneficios).
- Nutrición oral con suplementos de vitaminas y minerales: habitualmente no se utiliza la nutrición parenteral, los riesgos superan posibles beneficios en pacientes terminales.
- Manejo farmacológico del dolor en pacientes con lesiones infiltrantes.
- Antibióticoterapia de amplio espectro en pacientes sépticos, neutropénicos y febriles.
- Tratamiento antirretroviral obligatorio (TARGA o TARV).

Neurotoxoplasmosis e infecciones oportunistas encefálicas en paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida

Sistema nervioso y virus de inmunodeficiencia adquirida

El compromiso del sistema nervioso en la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida y el sida es muy frecuente por los fallos del sistema inmune (infecciones oportunistas).

En pacientes significativamente inmunodeprimidos aparecen complicaciones graves del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) debidas a la infección por el VIH-1. El nivel de gravedad en estas complicaciones es proporcional a la disminución del número de células CD4; casi siempre el recuento de estas células menor que $200/\text{mm}^3$ ubica al sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica oportunista, y recuentos inferiores (<100 o $50/\text{mm}^3$) incrementan aún más el riesgo.

El sistema nervioso puede estar afectado por el virus de inmunodeficiencia adquirida en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad y sector del neuroeje. Las manifestaciones son sumamente proteiformes.

Las enfermedades oportunistas del SNC más frecuentes en pacientes VIH/sida son:

- No focales:
 - Criptococosis (meningoencefalitis).
 - Demencia por virus de inmunodeficiencia adquirida.
 - Encefalitis aguda por virus de inmunodeficiencia adquirida.
 - Encefalitis por Cytomegalovirus.
 - Encefalitis por herpes zóster o herpes simplex.
 - Encefalopatías metabólicas.
- Focales:
 - Toxoplasmosis.
 - Linfoma primario.
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
 - Criptococoma.
 - Tuberculoma/absceso cerebral.
 - Neurosífilis.

Las manifestaciones de compromiso con el sistema nervioso central pueden estar en relación con:

- Grado de inmunodepresión (cifras de linfocitos menores que CD4 a 200 células/L).
- Carga viral elevada.
- Infecciones oportunistas.
- Efectos secundarios neurológicos del tratamiento (TARGA).
- Fármacos profilácticos.

De manera general se ha planteado que del 30 al 50 % de los pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida desarrolla complicaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad, y en el 10 % la afección neurológica será la forma de presentación de la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida. Como primera aproximación se deben tener en cuenta cuatro elementos:

- Estado inmunológico del paciente (CD4 menor que 100 células/mm³).
- Manifestaciones clínicas (signos y síntomas neurológicos).
- Estudios imagenológicos (tomografía y resonancia).
- Estudios microbiológicos del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Epidemiología

Las enfermedades neurológicas en el paciente con virus de inmunodeficiencia adquirida son muy frecuentes, ya que el virus puede afectar todas las áreas del sistema nervioso. La introducción de tratamientos con elevada eficacia (TARGA) cambió el perfil epidemiológico de las alteraciones del SNC. Se plantea que entre el 10 y el 20 % de los pacientes seropositivos al VIH, y entre el 30 y el 40 % de casos con sida avanzado, presentará alguna enfermedad neurológica durante la evolución de la enfermedad. En Cuba las enfermedades neurológicas más frecuentes son la neurotoxoplasmosis y la criptococosis cerebromeningea.

Neurotoxoplasmosis

La toxoplasmosis cerebral es la infección del sistema nervioso central más frecuente en los pacientes con VIH. El *Toxoplasma gondii* es un protozoo intracelular obligado y ubicuo, los felinos son su huésped definitivo, mientras el hombre y otros mamíferos constituyen huéspedes intermedios. La infección se adquiere principalmente tras ingerir ooquistes provenientes de las

deyecciones de los gatos o al consumir carne cruda o mal cocida, que contiene los quistes del protozoo.

La prevalencia de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) frente al *T. gondii* varía entre el 20 y el 75 % de la población, según las áreas geográficas y la edad de la población. En nuestro medio la prevalencia no se ha estudiado. El riesgo de desarrollar neurotoxoplasmosis en estos pacientes se estima más o menos del 30 % al 40 %, si no reciben profilaxis primaria. La mayoría de los casos se observan cuando los linfocitos CD4 son inferiores a 100 células/mL, y resultan de la reactivación de una infección latente. La consecuencia es una encefalitis necrotizante multifocal, localizada principalmente en los lóbulos parietales, frontales, ganglios basales y tálamo.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ser:

- Generales: cefalea, fiebre, deterioro de la conciencia hasta coma, trastornos cognitivos y conductuales.
- Focales: focalización motora, convulsiones focales, parálisis de pares craneales, ataxia, trastornos cerebelosos, trastornos sensoriales, ceguera cortical.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de neurotoxoplasmosis es difícil, por lo que en la práctica hay que guiarse por:

- Cuadro clínico fundamentalmente, presencia de focalización neurológica.
- TAC o RMN: muestra lesiones cerebrales casi siempre múltiples, que captan contraste en anillo con edema perilesional y efecto de masa, en más de un tercio de los casos se aprecian lesiones únicas. La resonancia es más sensible para detectar estas lesiones. En casos raros la neurotoxoplasmosis provoca encefalitis difusa sin lesiones focales visibles.
- Respuesta al tratamiento médico (sulfadiazina+pirimetamina+ácido fólico).

El estudio del líquido cefalorraquídeo no ayuda al diagnóstico por la inespecificidad de los hallazgos y constituye un riesgo, sobre todo en los pacientes con hipertensión intracraneal.

La detección de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo tiene limitaciones de especificidad y sensibilidad, y el estudio de ADN del parásito mediante reacción en cadena de la polimerasa, aunque específico, es poco sensible.

Otras pruebas de imagen como la tomografía computarizada con emisión simple de protones o la tomografía por emisión de positrones, o las nuevas técnicas de resonancia magnética de difusión son también útiles para el diagnóstico, aunque más costosas.

Encefalitis por toxoplasma

Esta afección se caracteriza porque en sus pacientes se observan los aspectos fundamentales siguientes:

- IgG antitoxoplasma en sangre positiva en casi todos los pacientes.
- IgM usualmente negativa.

Tratamiento

El tratamiento empírico con antifolatos en casos sugestivos de neurotoxoplasmosis determina en más del 75 % de casos una respuesta favorable en las primeras dos semanas.

El tratamiento de la toxoplasmosis cerebral sigue siendo la combinación de pirimetamina con sulfadiazina junto con ácido fólico para disminuir la toxicidad hematológica de la pirimetamina (Véase tabla 185.1).

Tabla 185.1. Fármacos y dosis recomendadas en el tratamiento de la neurotoxoplasmosis

Droga	Peso<60 kg	Peso>60 kg
Pirimetamina	50 mg/día	75-200 mg/día
Ácido fólico	10-20 mg/día	10-20 mg/día
Sulfadiazina	1 g/6 h i.v.	1,5-2 g/ 6 h i.v.

Nota: Duración del tratamiento intensivo: 6 semanas.

La segunda elección es clindamicina: 600-900 mg/6 h i.v. o v.o.+pirimetamina y ácido fólico como primera elección, todo durante 6 semanas.

El tratamiento alternativo consiste en:

- Claritromicina 1 g v.o. dos veces al día, o azitromicina 1200-1500 mg/día v.o. o dapsona 100 mg/día v.o. o atovacuona 750 mg/6 h v.o.+pirimetamina y ácido fólico como primera elección, todo durante 6 semanas.
- Trimetropim (80 mg)/sulfametoxazol (400 mg): dosis 5/25 mg/kg i.v. o v.o. dos veces al día durante 4 a 6 semanas.

Es necesaria una profilaxis secundaria para evitar recidivas del proceso, se emplean los mismos fármacos que para el tratamiento, pero en dosis menores, se recomienda además comenzar con TARGA a los 15 días de tratamiento para la neurotoxoplasmosis.

El tratamiento profiláctico de elección es pirimetamina 25-50 mg v.o.+sulfadiazina (50 % de la dosis de la etapa aguda) dividido entre 2 y 4 dosis+leucovorin 10-25 mg/día v.o.

El tratamiento alternativo: clindamicina 600 mg/8h+pirimetamina+leucovorin (no efectivo como profilaxis de PCP).

La profilaxis secundaria se puede suspender cuando se ha logrado adecuado nivel de reconstitución del sistema inmune de forma mantenida durante más de 6 meses (CD4 mayor que 200 células/ μ L).

Meningitis criptocócica

La meningitis criptocócica es la infección fúngica más frecuente en los pacientes con sida, prevalece en los países en vías de desarrollo como los de África; constituye la principal enfermedad oportunista del SNC "marcadora" de sida.

Cryptococcus neoformans, un hongo levaduriforme encapsulado que se encuentra principalmente en la tierra y en el guano de los pájaros, penetra en el organismo mediante la vía respiratoria. No es bien conocido si algunos casos son resultado de una primoinfección reciente, aunque se considera que la mayoría es consecuencia de la reactivación de una infección latente cuando los linfocitos CD4 disminuyen por debajo de 100 células/ μ L.

Aunque el hongo penetre por inhalación, se caracteriza por causar meningoencefalitis con escasa o nula reacción inflamatoria, y masiva infiltración levaduriforme de las meninges y los espacios de Virchow-Robins, solo en pequeña proporción de casos se presentan con neumonía.

Manifestaciones clínicas

La evolución clínica de la criptococosis es lenta, ocurre durante varias semanas, se requiere pericia médica para sospechar este diagnóstico.

Se caracteriza por cefalea y fiebre en ocasiones náuseas, vómitos, confusión y alteraciones del comportamiento y en el 10 % de casos aparece focalización neurológica. No es frecuente la rigidez de la nuca, a pesar del compromiso meníngeo por la escasa reacción inflamatoria. Un número elevado de casos (50-75 %) desarrolla hipertensión intracraneal, lo que tiene trascendental valor pronóstico y sugiere tratamiento agresivo.

Diagnóstico

Las pruebas de imagen (tomografía y resonancia magnética) pueden ser normales o mostrar hidrocefalia obstructiva.

El estudio del líquido cefalorraquídeo no suele mostrar pleocitosis, solo moderada hiperproteíorraquia. La tinción con tinta china del LCR tiene sensibilidad y especificidad en torno al 80 % y el cultivo es positivo en más del 90 % de los casos. Es muy útil para el diagnóstico la detección del antígeno capsular de *C. neoformans* que es casi invariablemente positivo, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. Los títulos elevados se asocian con el fracaso del tratamiento. La presión de apertura es a menudo elevada, presiones en el LCR mayor que 20 cmH₂O se asocian con mayor riesgo de muerte, y los pacientes con presiones en el líquido cefalorraquídeo de 40 cmH₂O pueden necesitar punciones lumbares terapéuticas diarias.

Es importante para el diagnóstico definitivo tener en cuenta:

- Estado inmunológico del paciente (CD4 menor que 100 células/mm³).
- Manifestaciones clínicas (signos y síntomas neurológicos).
- Estudios imagenológicos (TAC y RMN) que descartan otras enfermedades.
- Estudios microbiológicos del LCR (tinta china, látex y cultivo micológico).

Tratamiento

El tratamiento consiste en una combinación de anfotericina B con 5 flucitosina, sin embargo, muchos pacientes no toleran la flucitosina. El tratamiento con fluconazol es una alternativa razonable, aunque menos activo para disminuir la carga microbiana del espacio subaracnoideo (Véase tabla 185.2). Es esencial tratar la hipertensión intracraneal con extracciones repetidas de líquido cefalorraquídeo, donde en ocasiones se requiere el drenaje permanente. El uso de manitol, acetazolamida o esteroides en este contexto no ha demostrado utilidad. Es vital recomendar al enfermo y cuidadores que el reposo es absoluto en cama Fowler 30°.

A pesar del tratamiento oportuno y adecuado, la mortalidad de la criptococosis es muy elevada, con porcentajes mayores del 26 % a las 10 semanas del diagnóstico, según algunas series. Los pacientes deben realizar tratamiento crónico supresivo tras la fase aguda, con fluconazol 200 mg al día como primera elección.

Tabla 185.2. Tratamiento de la meningitis criptocócica

Etapa	Elección	Alternativo
Inducción	Anfotericina B: 0,7-1 mg/kg i.v. al día más 5 flucitosina: 25 mg/6 h v.o. o anfotericina liposomal 4-6 mg/kg/día más 5 flucitosina durante 14 días	Anfotericina B a igual dosis sin 5 flucitosina o fluconazol 400-800 mg/día más 5 flucitosina
Consolidación	Fluconazol 400 mg/día v.o. durante 8-10 semanas	Itraconazol 200 mg/día v.o.
Mantenimiento	Fluconazol 200 mg/día v.o. Descontinuar si el recuento de CD4 > 200 células/μL durante 6 meses	Anfotericina B 1 mg/kg 2 veces por semana Itraconazol 200 mg/día

La profilaxis secundaria se puede retirar cuando se logre, con la terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA), una reconstitución inmune T CD4 mayor que 200 células/ μL durante un periodo mantenido de 6 meses, algunos autores plantean por 3 meses con carga viral inferior a 5000 copias/mL.

Meningitis tuberculosa

Es una infección casi siempre cerebromeningea, de comienzo y evolución casi siempre subagudos, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, que se caracteriza por signos y síntomas encefálicos con toma de pares craneales y evolución tórpida o muerte cuando no se aplica tratamiento precoz.

Epidemiología

La tuberculosis continúa siendo una amenaza para la salud pública, se estima que un tercio de la población mundial está infectada por el *M. tuberculosis* y al menos 10 millones de humanos padecen la enfermedad, y casi la mitad de estos son contagiosos.

La aparición del Sida provocó aumento de la incidencia de infección por tuberculosis, ya que estos enfermos tienen un riesgo superior al resto de la población de infectarse y enfermar de tuberculosis, así como padecer formas diseminadas graves y extrapulmonares debido al significativo deterioro de la respuesta inmune, caracterizada por CD4 bajos (≤ 200 células/ mm^3). Una de las formas más graves de tuberculosis es la meningitis. La gravedad de esta enfermedad, cuya mortalidad es muy elevada en casos de tratamientos tardíos (más de 6 semanas), hace esencial el diagnóstico precoz para lograr un impacto en la supervivencia de los casos.

El *M. tuberculosis* es la causa más frecuente de meningitis tuberculosa, aunque existen casos descritos por *M. bovis* y *M. atípicas* en pacientes con inmunodeficiencia y sin ella.

Patogenia y fisiopatología

El *M. tuberculosis* alcanza las meninges por vía hematógena a partir de un foco caseoso situado a distancia (adenopatía hiliar del complejo primario o de cualquier otro foco).

La meningitis por tuberculosis tiene lugar a partir de un foco primario respiratorio; las micobacterias que acceden al organismo de forma habitual a través de las vías respiratorias altas son fagocitadas por los macrófagos. Durante este proceso las micobacterias activan mecanismos bactericidas que entorpecen el control y la curación de la enfermedad, como: la inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma, interferencia en los mecanismos oxidativos celulares por la presencia de sulfátidos, glucolípidos como la lipoarabinomanana, glucolípidos de membrana secretado dentro del fagosoma que contiene a la bacteria y capacidad hemolítica que permite la liberación de las bacterias.

Los macrófagos infectados sintetizan citoquinas y presentan los antígenos a los linfocitos T, que desempeñan un papel fundamental en los fenómenos bactericidas, inmunitarios y de hipersensibilidad. Los linfocitos T, primordialmente CD4, producen IFN- γ , que a su vez estimula la producción de óxido nítrico cuya acción bactericida se potencia con la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF, siglas en inglés).

Se plantea que la IL-2 puede dar lugar a los fenómenos de hipersensibilidad retardada, mientras las interleuquinas IL-4 e IL-10 regulan la hipersensibilidad y limitan el daño tisular. La respuesta celular del huésped y la interacción de mediadores como TNF e IFN- γ , producidos por macrófagos y linfocitos T, permite la formación de un granuloma el cual se puede encapsular y luego necrosarse.

Cuadro clínico

- Durante la meningitis tuberculosa se identifican tres estadios:
- Estadio I: suele ser prolongado y dura varias semanas. En esta etapa los síntomas son muy inespecíficos sin que puedan atribuirse a alteración del sistema nervioso central, el paciente se queja de astenia en ocasiones significativa, anorexia, pérdida de peso y febrícula.
 - Estadio II: periodo de estado de la enfermedad:
 - Se instaura ligera cefalea al inicio, que se intensifica con los días y se torna difusa.
 - Vómitos con náuseas o sin ella.
 - Fiebre de 38 a 39°C.
 - Disfunción de pares craneales: más de un tercio de los pacientes con meningitis tuberculosa muestran afección de pares craneales. El sexto par resulta afectado con más frecuencia, seguido por los pares III y IV, de forma unilateral o bilateral. Rara vez el VII par está comprometido, si se daña el nervio óptico, implica atrofia óptica y ceguera.
 - Rigidez de la nuca y los signos de Kernig y Brudzinski.
 - Fondo de ojo: presencia de tubérculos coroideos y edema papilar en fases avanzadas de la enfermedad.
 - Las convulsiones son frecuentes en el niño.
 - Los déficits motores que pueden presentarse durante la evolución son secundarios a los fenómenos vasculares, que conducen a isquemia e infarto. Se describe hemiplejía por afección de la zona de la arteria cerebral media o carótida interna.
 - Síntomas de afección medular pueden existir y provocar paraplejía.
 - Durante este estadio las alteraciones del sensorio son moderadas.
 - Síntomas respiratorios: la presencia de polipnea y cianosis casi siempre sugiere asociación de tuberculosis miliar pulmonar.
 - Estadio III: progresión de la enfermedad. Si no se trata de manera adecuada, evoluciona al deterioro general y neurológico, llevando al estado de estupor, coma y muerte.

En los casos avanzados, presidido por la alteración grave del estado de la conciencia, se observa desde apatía e irritabilidad, confusión, estupor y coma profundo. Los casos terminales se caracterizan por coma profundo, rigidez de descerebración y muerte.

Neuropatología oportunista infecciosa viral

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Es una enfermedad vírica producida por el Papovavirus JC. Su incidencia en pacientes con sida se estima entre el 1 y el 3,8 %, de manera que hoy día la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida constituye la afección que con mayor frecuencia se asocia a la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Desde el punto de vista histológico esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples áreas de desmielinización, con preservación relativa de axones y sin infiltrados inflamatorios. A menudo se localizan en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, aunque pueden afectar cerebelo, tronco y médula.

Cuadro clínico

El inicio es insidioso y son muy frecuentes los defectos de campo visual y la hemiparesia progresiva como primeras manifestaciones, además de la hemianopsia homónima unilateral y la hemiparesia que puede progresar hasta la cuadriplejía.

La presentación neurológica de la leucoencefalopatía multifocal progresiva incluye alteraciones en el estado de alerta y capacidades cognitivas, alteraciones en el lenguaje expresivo,

alteraciones visuales, dificultades a la marcha y el equilibrio e incoordinación de los movimientos de las extremidades.

Diagnóstico

En la tomografía se pueden apreciar lesiones hipodensas sin efecto de masa y que no captan contraste, pero la resonancia magnética es mucho más sensible para demostrar las lesiones desmielinizantes que aparecen hiperintensas.

El líquido cefalorraquídeo muestra anomalías inespecíficas. En el electroencefalograma suelen aparecer alteraciones discretas e inespecíficas. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, mediante una biopsia cerebral.

Tratamiento

- El TARGA es la única medida con eficacia demostrada como profilaxis y tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en personas con sida.
- Cidofovir: su uso ha sido controvertido.
- TARGA+cidofovir 5 mg/kg por vía iv cada semana durante 2 semanas, seguido de 5 mg/kg i.v. cada 2 semanas+probenecid (2 g v.o. 3 h antes del cidofovir y 1 g v.o. 2 y 8 h después), alternativa.

Los tratamientos evaluados incluyen: cytosina arabinosa (Cytosar-U, DepoCyt), topotecan (Hycamtin), cidofovir (Vistide) y dosis altas intravenosas de AZT_(Retrovir). Algunos demostraron ser muy tóxicos, mientras que otros no lograron mejoría de los síntomas ni aumentaron la supervivencia.

Encefalitis herpética

Las encefalitis por virus herpes humano (VHH) 1, 2 y el 3 (varicela-zóster) resultan infrecuentes en la población infectada con el VIH; de manera general el comportamiento del cuadro clínico es similar al que desarrollan los pacientes negativos al VIH.

El virus varicela-zóster puede provocar un cuadro de leucoencefalitis multifocal con evolución subaguda, que puede simular la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los virus herpes simple 1 y virus herpes simple 2 pueden ocasionar encefalitis focal con la clínica similar a las encefalitis por virus herpes simple 1 en pacientes inmunocompetentes, en estos es excepcional la encefalitis por virus herpes simple 2.

El manejo de las encefalitis herpéticas en pacientes seropositivos al VIH no difiere del tratamiento protocolizado para enfermos sin esta condición.

Encefalitis por citomegalovirus

La infección del sistema nervioso por el citomegalovirus (CMV) en pacientes con VIH/sida se manifiesta como encefalitis, mielitis, polirradiculitis y neuropatía periférica o combinaciones de varios de estos síndromes. La encefalitis por citomegalovirus es una entidad rara, aunque probablemente su incidencia real esté infraestimada.

Estas encefalitis son el resultado de la reactivación de infecciones latentes en pacientes con inmunodepresión grave, es decir, recuento de linfocitos T CD4 inferiores a 50 células/ μ L. Con frecuencia existe evidencia de afección simultánea en otros lugares anatómicos como la retina, el intestino o las glándulas suprarrenales.

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico se manifiesta por deterioro neurológico progresivo, agudo o subagudo, con alteración de la conciencia y signos de afección del tronco, con alteración de pares

craneales, nistagmo o incoordinación. En los pacientes con encefalitis difusa se observa un cuadro confusional agudo con déficits motores y sensitivos, mientras que en la ventriculoencefalitis por citomegalovirus la evolución es más insidiosa con afección de pares craneales y raíces lumbosacras y menos síntomas confusionales. La alteración medular por citomegalovirus se caracteriza por mielitis transversa o polirradiculomielitis aguda o subaguda con dolor lumbar, parestesias y déficits sensitivos en miembros inferiores, disfunción de esfínteres y debilidad progresiva ascendente.

Diagnóstico

El diagnóstico es difícil. En el líquido cefalorraquídeo se encuentra pleocitosis (lo más característico es que sea con predominio polimorfonucleares), aumento de proteínas y muchas veces hipoglucorraquia.

La serología en plasma o líquido cefalorraquídeo no es útil para el diagnóstico, y el cultivo del citomegalovirus en el líquido cefalorraquídeo, aunque es muy específico, es poco sensible.

La prueba diagnóstica de mayor interés en la actualidad es la detección del ADN viral mediante PCR en líquido cefalorraquídeo, con una sensibilidad y especificidad mayor que el 80 y el 90 %, respectivamente.

Las pruebas de imagen son poco específicas, aunque una alteración de la señal periventricular en la resonancia magnética sugieren la existencia de ventriculitis por citomegalovirus.

La tomografía puede mostrar dilatación ventricular progresiva y captación periventricular, así como en la resonancia también se observan lesiones hiperintensas en T2 de distribución periventricular (Véase fig. 185.3).

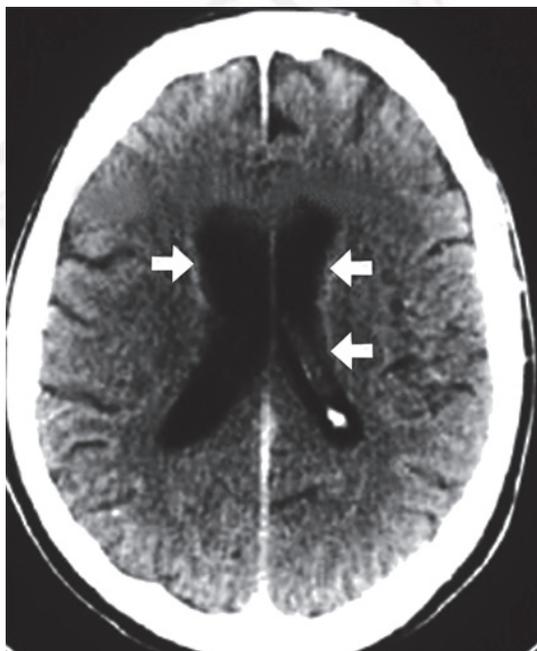


Fig. 185.3. TAC de cerebro donde se señala una lesión periventricular. Captación periventricular.

Solo en algunos casos se cultiva el citomegalovirus del líquido cefalorraquídeo o puede demostrarse en la citología por inmunocitoquímica.

Tratamiento

El TARGA es la mejor opción como profilaxis primaria de la infección por citomegalovirus en pacientes muy inmunodeprimidos. El tratamiento y la profilaxis secundaria de las infecciones por citomegalovirus se basan en tres fármacos: ganciclovir y recientemente su profármaco valganciclovir, disponible por vía oral, foscarnet y cidofovir, junto con TARGA, aunque el pronóstico sigue siendo malo. Como en otras infecciones se puede retirar la profilaxis secundaria si se logra adecuada reconstitución inmunológica con TARGA.

El ganciclovir es un inhibidor selectivo de la polimerasa del ADN del Citomegalovirus; ensayos clínicos reportan tasas de respuesta del 70 al 90 % en pacientes con sida, que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por citomegalovirus, sin embargo, es menos eficaz en las infecciones del sistema nervioso central. En pacientes con sida y enfermedad por citomegalovirus en los que se mantienen siempre bajas las células T CD4+, se producen fácilmente recidivas clínicas y virológicas si se suspende el tratamiento con ganciclovir, por lo que se recomiendan regímenes de mantenimiento prolongados en este tipo de pacientes.

El valganciclovir es un profármaco biodisponible por vía oral que se metaboliza a ganciclovir en los tejidos del intestino y en el hígado. La dosis de 900 mg de este fármaco por vía oral provoca concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra por vía intravenosa una dosis de 5 mg/kg de este último.

El valganciclovir oral parece ser tan eficaz como el ganciclovir intravenoso para los regímenes, tanto de inducción como de mantenimiento contra la retinitis por citomegalovirus.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir en infección por citomegalovirus consiste en un ciclo de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa dos veces al día y 900 mg de valganciclovir por vía oral dos veces al día), seguido por un régimen de mantenimiento prolongado que será 5 o 6 mg/kg diarios de ganciclovir por vía parenteral durante 5 días a la semana; para el mantenimiento por vía oral se recomienda la administración de 900 mg de valganciclovir una vez al día.

Si aparece neutropenia secundaria al tratamiento, se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

El tratamiento de mantenimiento en los pacientes con sida puede ser interrumpido, si muestran reconstitución inmune (un incremento sostenido de los recuentos de células T CD4+) durante más de seis meses.

El foscarnet (fosfono formato sódico) inhibe la polimerasa de ADN de Citomegalovirus vírico; es eficaz contra cepas de citomegalovirus resistentes al ganciclovir. El foscarnet presenta reacciones adversas como: elevada toxicidad renal, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, úlceras genitales, disuria, náuseas y parestesias. La hidratación enérgica disminuye su toxicidad.

El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por citomegalovirus es de 60 mg/kg i.v. cada 8 h durante dos semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparaciones orales de este fármaco. Estas dosis son las mismas que se utilizan para la infección del sistema nervioso.

El cidofovir es un análogo de nucleótido con una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg/sem durante dos semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada dos semanas. Este puede causar nefrotoxicidad grave según la dosis; efecto adverso que puede reducirse mediante la hidratación salina y la administración de probenecid.

Algunos expertos han recomendado la profilaxis o las terapias preventivas para los pacientes con infección avanzada por VIH (linfocitos T CD4+ menor que 50 células/ μ L). Esta estrategia no ha tenido amplia aceptación debido a las reacciones adversas, posible inducción de resistencia vírica y elevado costo.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Es una de las infecciones oportunistas más frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Etiología

Este tipo de neumonía en humano se origina por el *Pneumocystis jiroveci*, identificado al inicio como protozooario, hace 100 años aproximadamente y reclasificado como hongo en 1988. *Pneumocystis* no puede desarrollarse en cultivos; el análisis de ADN demostró gran diversidad de tipo de *Pneumocystis*. En 1999 se aceptó cambiar el nombre de la especie que infecta a humanos –*Pneumocystis carinii*–, por tanto se denominó *Pneumocystis jiroveci*.

Epidemiología

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* constituye una causa importante de enfermedad y muerte en pacientes inmunodeprimidos, es la infección oportunista con más prevalencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En las últimas décadas se ha avanzado en el conocimiento de la epidemiología de esta infección, se evidencia la transmisión entre huéspedes susceptibles, así como probable adquisición a partir de fuentes ambientales. Los pacientes con sida que no reciben tratamiento antirretroviral pueden convertirse en un importante reservorio del agente patógeno.

Fisiopatología

Pneumocystis tiene trofismo por el pulmón, donde existe en forma primaria como patógeno alveolar sin invadir al huésped. Los trofozoitos de *Pneumocystis* se adhieren a las células alveolares de tipo I. Evidentemente el huésped necesita una respuesta inflamatoria efectiva para controlar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La forma grave de la infección se caracteriza por infiltración pulmonar neutrofílica que puede provocar daño alveolar difuso, deterioro en el intercambio gaseoso e insuficiencia respiratoria. Las respuestas inmunológicas dirigidas a *Pneumocystis* incluyen: activación de linfocitos CD4+, macrófagos alveolares, neutrófilos y mediadores (FNT α y la IL-1), sin embargo, estos últimos pueden provocar lesión pulmonar. Además de la respuesta inflamatoria tiene lugar disminución de los fosfolípidos del surfactante pulmonar, lo que implica disminución de la tensión superficial en los alvéolos y deterioro ventilatorio.

Manifestaciones clínicas

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es con frecuencia una enfermedad marcadora de Sida en pacientes infectados con VIH, habitualmente asociada a inmunodepresión grave (linfocitos T CD4 menor que 200 células/ μ L). Los síntomas más comunes incluyen: disnea progresiva, tos no productiva, fiebre y síntomas generales.

La aparición de disnea súbita y dolor torácico (pleurítico) casi siempre indica neumotórax espontáneo.

En el examen físico se observa: polipnea, taquicardia y auscultación pulmonar frecuentemente normal, aunque pueden presentar sibilantes, subcrepitantes o crepitantes, expresión habitual de infección bacteriana asociada.

Complicaciones

Las complicaciones que suelen ocurrir son insuficiencia respiratoria, pneumotórax y derrame pleural (raro).

El empeoramiento de la neumonía con insuficiencia respiratoria (PO₂ menor que 60 mmHg) y acidosis respiratoria son la causa más frecuente de ingreso en las unidades de cuidados intensivos.

La tasa de mortalidad de los pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* durante el primer episodio se encuentra entre el 10 y el 20 %, pero se incrementa en los casos que requieren ventilación mecánica.

Los pacientes con polipnea severa (frecuencia respiratoria mayor o igual que 40 respiraciones/min), ansiedad significativa y gasometría con cifras de PO_2 menor que 60 mmHg se comportan como un cuadro de síndrome de distrés respiratorio agudo, por lo que deben tratarse como tal.

En los pacientes con sida la enfermedad se caracteriza por un cuadro súbito de insuficiencia respiratoria; la tasa de mortalidad entre estos pacientes es del 30 al 60 %, en los casos con cáncer es mayor que en los pacientes con enfermedades autoinmunes o trasplantados.

Diagnóstico

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* puede ser difícil de diagnosticar en un paciente inmunocomprometido debido a la presencia de signos y síntomas no específicos, uso de profilaxis a infecciones oportunistas en pacientes con VIH y a la posibilidad de infección simultánea con otros patógenos (Citomegalovirus, Histoplasma, etc.):

- Examen microscópico: identificación del hongo en muestras de esputo, lavado broncoalveolar o tejido pulmonar (no puede cultivarse).
- Los trofozoitos pueden detectarse mediante las tinciones (Gram-Weigert, de Wright-Giemsa o de Papanicolau modificada).
- Los anticuerpos monoclonales tienen mayor sensibilidad y especificidad, y detectan tanto las formas de trofozoitos como los quistes.
- Reacción en cadena de la polimerasa, sensibilidad elevada y especificidad.
- Estudios imagenológicos: infiltrados intersticiales perihiliares bilaterales, los cuales se tornan homogéneos y difusos en la medida que progresa la enfermedad; nódulos únicos o múltiples constituyen hallazgos menos frecuentes.
- Enzima lácticodeshidrogenasa: incremento importante.

Tratamiento

- Trimetoprin/sulfametoxazol: tratamiento de primera línea en una dosis: trimetoprin de 15 a 20 mg/kg diarios más sulfametoxazol de 75 a 100 mg/kg diarios por v.o. o i.v., divididas entre 3 y 4 dosis.
- Corticosteroides si existe hipoxemia (PO_2 menor o igual que 70 mmHg).
- Otros: primaquina 30 mg/día más clindamicina 600 mg tres veces por día por v.o.; atovaquone 750 mg dos veces al día y pentamidina 4 mg/kg diarios por vía i.v. o 600 mg diarios por vía aerosolizada, constituyen opciones terapéuticas en pacientes alérgicos a las sulfas.
- Ácido folínico: de 5 a 10 mg asociados a sulfas (drogas antimetabolito).
- Mantener algún esquema de profilaxis secundaria durante 3 a 6 meses después de la reconstitución inmune (CD 4 mayor que 200 células/mm³).
- TMP-SMX: una tableta tres veces por semana (BI). Dapsone: 100 mg/día o 50 mg dos veces al día. Dapsone 50 mg/día más pirimetamine 50 mg por semana más leucovorin 25 mg por semana. Dapsone 200 mg por semana más pirimetamine 75 mg por semana más leucovorin 25 mg por semana. Atovaquone 1500 mg/día por v.o. con alimentos.

Encefalopatía tuberculosa

En los niños se describe un cuadro denominado encefalopatía tuberculosa que se caracteriza por la presencia de convulsiones, estupor o coma, asociado a manifestaciones de hipertensión intracraneal; se pueden observar signos moderados de afección meníngea. El coma se establece temprano y la muerte ocurre entre 1 y 2 meses después del comienzo aun con terapéutica específica.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Se tiene en cuenta:

- Factor epidemiológico (contacto): la identificación de la fuente de contagio constituye un dato importante, aunque se identifica en menos de la mitad de los pacientes.
- Manifestaciones clínicas compatibles.
- Fondo de ojo característico.
- Estudios de laboratorio: en el hemograma y la bioquímica sanguínea existen anemia moderada, recuento de leucocitos normal y velocidad de sedimentación elevada; puede manifestarse hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo: presión aumentada por encima de 200 mmHg, aspecto líquido claro y transparente, aunque en ocasiones puede presentar ligero aspecto opalescente; existe pleocitosis mayor que 250 células/mm³ que puede alcanzar 1500 células o más, con predominio de células mononucleadas, aunque al inicio de la enfermedad suele existir predominio polimorfonuclear, lo que motiva a confusiones con las meningitis bacterianas. La proteinorraquia aumenta entre 50 y 500 mg/dL y la glucorraquia está baja.
- Reacción tuberculínica: esta prueba es esencial en pediatría, relacionada con la noción de contacto y la radiología. Los resultados pueden estar interferidos por: mala técnica, enfermedades intercurrentes, vacunación previa con BCG e infección por VIH. Su positividad en presencia de otros datos sugestivos es muy útil para el diagnóstico, pero si es negativa, no lo excluye.
- Radiología:
 - Tórax: las lesiones pulmonares asociadas se estiman según las series entre el 50 y el 90 % de los casos.
 - TAC y RMN de cráneo: los hallazgos neurológicos están en relación con el estadio evolutivo de la enfermedad.

Los hallazgos más significativos son: engrosamiento de las meninges (más del 60 % de los casos), hidrocefalia, lesiones isquémicas, imágenes de infartos múltiples, granulomas, tuberculomas (únicos o múltiples), cuando existe licuefacción del material caseoso puede dar lugar a confusión con el absceso tuberculoso, una forma muy rara de evolución de la meningitis tuberculosa.

Diagnóstico causal

El cultivo del líquido cefalorraquídeo en medio de Löwenstein resulta positivo en el 75 % de los casos, pero es necesario esperar de 4 a 6 semanas, pues se impone el tratamiento sin la confirmación microbiológica.

El resultado negativo no excluye el diagnóstico, puede demorarse varias semanas, aunque existen métodos de detección más rápido como el BACTEC que detecta el crecimiento de micobacterias entre 7 y 10 días.

Dosificación de adenosín desaminasa. Esta enzima interviene en la degradación de las bases púricas, se halla fundamentalmente en los linfocitos T maduros, muy elevada en el líquido cefalorraquídeo de la meningitis tuberculosa (15,7 U/L), mientras que en otras meningitis no supera las 3 U/L. Tiene una sensibilidad diagnóstica del 100 % y especificidad del 95 %.

Serología y detección de antígenos. Elisa frente a varios antígenos del bacilo tuberculoso. La sensibilidad oscila entre el 26 y el 70 % y la especificidad entre el 40 y el 98 %, también ocurre con la determinación de IgG e IgM frente a determinados antígenos.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. La reacción en cadena de la polimerasa puede detectar solo un organismo en una muestra de líquido cefalorraquídeo, permite el diagnóstico en pocas horas, un resultado negativo no excluye totalmente el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Existen otros métodos de amplificación de ARN con resultados prometedores.

Diagnóstico diferencial

- Meningitis supurada debido a que puede existir predominio de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeoal comienzo de la infección.
- Meningitis vírica.
- Meningitis fúngicas: cuadro clínico indiferenciable de la meningitis tuberculosa, aunque sirve de guía diagnóstica la coincidencia con síntomas de hipertensión intracraneal. Este tipo de meningitis presenta remisiones espontáneas o evolución del cuadro con años de duración. Sucede en personas con comorbilidades como: linfomas, leucemias, diabetes o tratamiento corticoideo (meningitis criptocócica). La meningitis por *Coccidioides immitis*, histoplasmosis y blastomicosis solo se ve en áreas endémicas.
- Brucelosis: el líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis linfocitaria, proteínas elevadas, pero la glucosa suele ser normal. El diagnóstico se hace mediante serología y cultivo.
- Otros cuadros: infecciones parameningeas, absceso cerebral, neurolúes, sarcoidosis y neoplasias.

Tratamiento

La administración de antibióticos debe iniciarse cuando exista sospecha diagnóstica. Un régimen farmacológico adecuado está constituido por la asociación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida, con adición o no de una cuarta droga durante dos meses, para continuar con isoniacida y rifampicina durante 10 meses:

- Isoniacida: de 300 a 600 mg diarios.
- Rifampicina: 600 mg diarios.
- Pirazinamida: de 1,5 a 2 g diarios (en mayores de 50 años, administrar 0,5 g).
- Etambutol: de 15 a 25 mg/kg.
- Estreptomina: 1 g diario (0,5 g diario en mayores de 50 años).

La administración debe ser en horas de la mañana durante 12 meses, según la situación del paciente y la respuesta al tratamiento.

Se ha reportado la aparición de resistencia a los tuberculostáticos de primera línea en enfermos con Sida, en este caso la meningoencefalitis tuberculosa carece de tratamiento efectivo.

Tratamiento de la meningitis causada por cepas resistentes

Los pacientes con sospecha de tuberculosis multirresistente deben ser tratados al menos con cuatro drogas. Cuando la resistencia es conocida se utilizan al menos tres drogas con sensibilidad probada, que no hayan sido empleadas previamente. Estas drogas de segunda línea incluyen cicloserina, etionamida, amikacina, PAS y fluoroquinolonas.

La presencia de complicaciones como la hidrocefalia, epilepsia o la secreción inadecuada de ADH requieren tratamiento específico:

- Corticosteroides en pacientes con deterioro de la conciencia, edema cerebral, hipertensión intracraneal, afección vascular o de los nervios craneales: algunos autores recomiendan su administración, sin que existan evidencias que la sustenten: dexametasona 4 mg cada 6 h, con disminución progresiva a partir de la segunda o tercera semana.
- Tratamiento quirúrgico: algunos investigadores reportan mejor pronóstico cuando se realiza derivación ventrículo-peritoneal precoz en casos con hidrocefalia.

Evolución, pronóstico y secuelas

En la actualidad si la terapéutica se aplica a tiempo, la mortalidad no supera el 10 %, salvo en las edades extremas de la vida o presencia de comorbilidades en el 25 % o más. La demora del tratamiento ocasiona hasta el 25 % de secuelas neurológicas irreversibles y aumenta la mortalidad.

Las secuelas más comunes son: trastornos mentales (retraso mental y trastornos de la conducta), déficits motores entre el 10 y 25 % de los casos, ceguera, sordera, convulsiones que se presentan en menos del 14 % de los pacientes y trastornos hipotalámicos.

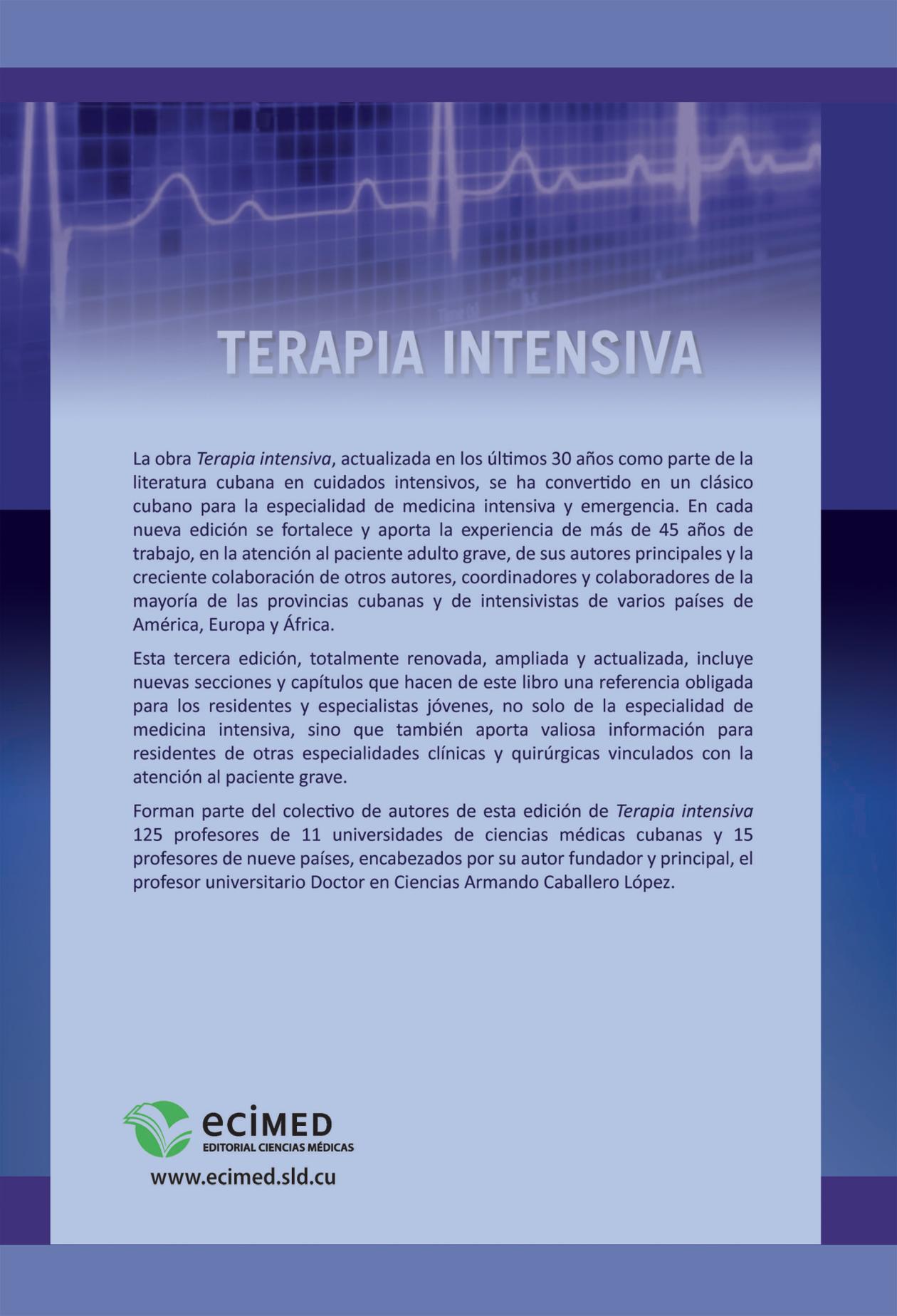
Bibliografía

- Abgrall, S., Rabaud, C., Costagliola, D. (2001). Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*, 33(10):1747-55.
- Alan, M., Sugar, M. (2016). [www.merckmanuals.com. \[Online\]. Recuperado de: http://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/criptococosis](http://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/criptococosis)
- American Cancer Association. (2016). Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma.html>. Acceso em: 06 may. 2018
- American Cancer Society. 2018. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma/detection-diagnosis-staging/survival.html>. Acceso em: 01 set. 2018.
- An, P., Penugonda, S., Thorball, C.W., Bartha, I., Goedert, J.J., Donfield, S., et al. (2016). Role of APOBEC3F gene variation in HIV-1 disease progression and pneumocystis pneumonia. *PLoS Genet*, 12:e1005921.
- Anderson, N.E., Somaratne, J., Mason, D.F., et al. (2010). Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital New Zealand. *J Clin Neurosci*, 17:1114-18.
- Antinori, S. (2013). New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS*.
- Anuradha, H.K., Garg, R.K., Sinha, M.K., Agarwal, A., Verma, R., Singh, M.K., et al. (2011). Intracranial tuberculomas in patients with tuberculous meningitis: Predictors and prognostic significance. *Int J Tuberc Lung Dis*, 15:234-9.
- Asociación Colombiana de Neurología. (2008). El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales, Francisco Bernal-Cano, Colombia. [Online]. Recuperado de: https://www.acnweb.org/acta/2008_24_3_124.pdf.
- Atalaya Médica Turulense. (2017). Monoparesia en paciente VIH: un caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Recuperado de: <http://atalayamedica.comteruel.org/index.php/revista/article/view/170/178>.
- Bag, A.K., Curé, J.K., Chapman, P.R., Roberson, G.H., Shah, R. (2010). Virus infection of the brain. *Amer J Neuroradiol*, 31(9): 1564-76.
- Basavaraju, A. (2016). Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol*, 6(2):129-135.
- Bekolo, C.E., Soumah, M.M., Tientore, O.W., Diallo, A., Yuma, J.D., Di Stefano, L., et al. (2017). Assessing the outcomes of HIV-infected persons receiving treatment for Kaposi sarcoma in Conakry-Guinea. *BMC Cancer*, 17(1):806.
- Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J., (2016). Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va. ed. Madrid: Elsevier, 2016.
- Bicanic, T., Muzaora, C., Brouwer, A.E., Meintjes, G., Longley, N., Taseera, K. (2009). Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis*, 49:702-09.
- Bienvenu, A., Traore, K., Plekhanova, I., Bouchrik, M., Bossard, C., Picot, S. (2016). Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis*, 46:11-7.
- Blanco, J.R. (2014). Manifestaciones del SNC en el VIH. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos de España.
- Boyton, R.J. (2005). Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med*, 11:203-7.
- Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Ayrignac, X., Dever-dun, J., Labauge, P. (2015). Quantitative susceptibility mapping suggests a paramagnetic effect in PML. *Neurology*, 84:1501.
- Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Dever-dun, J., Ayrignac, X., Nerrant, E., Makinson, A., et al. (2016). Use of quantitative susceptibility mapping (QMS) in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroradiol*, 43:6-18.
- Catherinot, E., Lanternier, F., Bougnoux, M.E., Lecuit, M., Couderc, L.J., Lortholary, O. (2010). Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*, 24:107-38.
- Christensen, A.S., Andersen, A.B., Thomsen, V.O., Andersen, P.H., Johansen, I.S. (2011). Tuberculous meningitis in Denmark: A review of 50 cases. *BMC Infect Dis*, 11:47.
- Chu, K.M., Mahlangeni, G., Swannet, S., Ford, N.P., Boule, A., Van Cutsem, G. (2010). AIDS associated Kaposi's sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV programme in South Africa. *J Int AIDS Soc*, 13:23

- Contini, C. (2008). Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. *Parasitología*, 50(1-2):45-50.
- Cortés-Télles, A., Juárez, F., Sagrario, E. (2011). Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumol Cir Torax*, 70(3):165-71.
- Engsig, F.N., Hansen, A.B., Omland, L.H., Kronborg, G., Gerstoft, J., Laursen, A.L., et al. (2009). Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a Nationwide cohort study. *J Infect Dis*, 199:77-83.
- Fei, M.W., Kim, E.J., Sant, C.A., et al. (2009). Predicting mortality from HIV-associated *Pneumocystis pneumonia* at illness presentation: an observational cohort study. *Thorax*, 64:1070-76.
- Galisteu, K., Ventura, L., da Cruz, A., Schiesari, A., Bernardia, C., Franco, C. et al. (2015). Opportunistic infections among individuals with HIV-1/ AIDS in the highly active antiretroviral therapy era at a Quaternary Level Care Teaching Hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*, 48(2):149-56.
- Garg, R.K., Malhotra, H.S., Kumar, N. (2014). Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*, 340:26-36.
- George, E.L., Lype, T., Cherian, A., Chandy, S., Kumar, A., Balakrishnan, A., et al. (2012). Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis. *Neurol India*, 60:18-22.
- Gianella, S., Letendre, S. (2016). *Cytomegalovirus and HIV: A dangerous pas de deux*. *J Infect Dis*, 214(Suppl.2): S67-74. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw217>
- Gómez-Peláez, G.W., Lara-Zambrano, C.E., Luna-Rodríguez, H.A., Lara-Parra, C.E. (2019). Factores de riesgo de la *Cryptococcus* en pacientes con VIH en el hospital de infectología. *Dom Cien*, 5(1):736-50.
- Govender, N.P., Meintjes, G., Bicanic, T., Dawood, H., Harrison, T.S., Jarvis, J.N. (2013). Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr HIV Med*, 14:76-86.
- Hajjabdollahi, M., Kalantari, S., Jamshidi-Makiani, M., Shojaei, E., Abbasian, L., Rasoulinezhad, M., et al. (2017). Prevalence of cryptococcal antigen positivity among HIV infected patient with CD4 cell count less than 100 of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. *J Microbiol*, 9(2):119-21.
- Harrison, T.S. (2009). The burden of HIV-associated cryptococcal disease. *AIDS*, 23:531-32.
- Hengge, U.R., Ruzicka, T., Tyring, S.K., Stuschke, M., Roggendorf, M., Schwartz, R.A. (2002). Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations and therapy. *Lancet Infect Dis*, 2(5):281-92.
- International Medical Press. (2014). *Cytomegalovirus central nervous system compartmentalization in a patient presenting with AIDS*, Alice Trentalange, Torino. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/article.cfm?id=2849&pid=48&sType=AVT>.
- lype, T., George, L.E., Cherian, A., Kumar, A., Ajitha, B.K., Chandy, S., et al. (2012). In-hospital mortality of intermittent vs daily antitubercular regimen in patients with meningeal tuberculosis—a retrospective study. *Indian J Tuberc*, 59:6-11.
- Jarvis, J.N., Bicanic, T., Loyse, A., Namarika, D., Jackson, A., Nussbaum, J.C. (2014). Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*, 58:736-45.
- Jarvis, J.N., Meintjes, G., Williams, A., Brown, Y., Crede, T., Harrison, T.S. (2010). Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*, 10:67-9.
- Kodym, P., Maly, M., Beran, O., Jilich, D., Rozsypal, H., Machala, L., Holub, M. (2015). Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. *Epidemiol Infect*, 143:600-7.
- Kovacs, J. (2005). Prophylaxis Against Opportunistic In Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*, 342(19):1416-29.
- Lesprit, P. (2004). Cerebral Tuberculosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Medicine*, 76(6): 423-30.
- López-Sánchez, C., Falcó, V., Burgos, J., Navarro, J., Martín, M., Curran, A. et al. (2015). Epidemiology and Long-Term Survival in HIV-Infected Patients With *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the HAART Era. *Medicine*, 94(12):e681.
- Luchsinger, V., Vásquez, P., Silva, M., Bruno, M.J., Siches, I., Villarroel, J., et al. (2015). *Antigenemia y reacción de polimerasa en cadena en tiempo real en el diagnóstico de enfermedad por citomegalovirus en adultos con virus de inmunodeficiencia adquirida*. *Rev Chil Infectol*, 32:664-71. Recuperado de: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000700008>
- Macken, M., Dale, H., Moyo, D., Chakmata, E., Depani, S., Israels, T., et al. (2018). Triple therapy of vincristine, bleomycin and etoposide for children with Kaposi sarcoma: Results of a study in Malawian children. *Pediatr Blood Cancer*, 65(2).

- Makadzange, A.T., McHugh, G. (2014). New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. *Semin Neurol*, 34(1):47-60.
- Maschke, M., Kastrup, O., Diener, H.C. (2002). CNS manifestations of cytomegalovirus infections: Diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 16:303-15.
- Matinella, A., Lanzafame, M., Bonometti, M.A., Gajofatto, A., Concia, E., Vento, S., et al. (2015). Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol*, 262(5):1317-27. doi: 10.1007/s00415-015-7713-8.
- Mc Arthur, J. (2005). Neurologic Manifestation of AIDS. *Medicine*, 66(6): 419-20.
- McCutchan, J.A. (1995). Clinical impact of cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 21(Suppl 2):S196-201.
- Moralejo, B., Valls Otaño, A., Marí-Roig, A. (2017). Sarcoma de Kaposi de diagnóstico intraoral. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.08.002
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2016). Complicaciones neurológicas del SIDA, Bethesda, Maryland. [Online]. [cited 2018 abril 25]. Recuperado de: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/complicaciones_neurológicas_del_sida.htm.
- O'Donnell, P.J., Pantanowitz, L., Grayson, W. (2010). Unique histologic variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol*, 32(3):244-50.
- OMS. (2017). Organización Mundial de la Salud, VIH/SIDA. [Online]. [cited 2018 abril 25]. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
- OPS. (2017). Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017. Washington, D.C. [Online] [cited 2018 abril 25]. Recuperado de: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857>
- Padilla Desgarenes, C., Navarrete Franco, G., Pérez Cortés, S. (2012). Criptococosis diseminada asociada con VIH. *Dermatología. Rev Med Mex*, 53(2): 126-31.
- Palmieri, C. et al. (2006). Pulmonary Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 7: 291-92.
- Passos, L.N., de Araújo, O.F., Andrade, H.F. (2000). Toxoplasma encephalitis in AIDS patients in Sao Paulo during 1988 and 1991. A comparative retrospective analysis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 42(3):141-5.
- Pereira-Chioccola, V.L., Vidal, J.E., Su, C. (2009). Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiology*, 4(10):1363-79.
- Perfect, J., Casadevall, A. (2002). Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*, 16(4):10 [Internet] 2002 [Citado el 15 de mayo de 2016]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512184>
- Pires, C.A.A., Noronha, M.A.N., Monteiro, J.C., et al. (2018). Kaposi's sarcoma in persons living with HIV/AIDS: a case series in a tertiary referral hospital. *An Bras Dermatol*, 93(4):524-8.
- Podzamezer, D. (2005). Therapy with Sulfadiazine-Pyrimethamine to Prevent Recurrent Toxoplasmic Encephalitis in Patients with AIDS. *Ann Inter Med*, 123(3):175-80.
- Portegies, P., Solod, L., Cinque, P., Chaudhuri, A., Begovac, J., Everall, I. et al. (2004). Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol*, 11(5):297-304.
- Powell, K., Davis, J.L., Morris, A.M., Chi, A., Bensley, M.R., Huang, L. (2009). Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest*, 135:11-17.
- Quinn, T.C. (2017). Global epidemiology of HIV infection. Up To Date [Internet].
- Rangarajan, K., Das, C.J., Kumar, A., Gupta, A.K. (2014). MRI in central nervous system infections: A simplified patterned approach. *World Journal of Radiology*, 6(9):716-25. doi:10.4329/wjr.v6.i9.716.
- Revista Chilena de Infectología. (2012). Mirtazapine and antiretroviral therapy in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV-1 infection: report of a case and review of literatura, Chile. [Online]. [cited 2018 abril 26]. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S071610182012000200016&script=sci_arttext.
- Revista cubana de hematología. (2014). Infección por citomegalovirus en pacientes VIH/sida, La Habana, Cuba. *Revista cubana de hematología*. Recuperado de: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/231/169>.
- Revista Mexicana de Neurociencia. (2017). Neuroinfecciones en pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, México. [Online], 2017 [cited 2018 abril 26]. Recuperado de: http://revmexneuroci.com/wpcontent/uploads/2017/11/RevMexNeuroci_2017_186_final.pdf.
- Robles, A. (2005). Lesión Cerebral focal única por Criptococosis como presentación de SIDA. *Rev Esp Neurología*, 7(6): 320-23.
- Rohner, E., Wyss, N., Heg, Z., Faralli, Z., Mbulaiteye, S.M., Novak, U., et al. (2016). HIV and human herpesvirus 8 coinfection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 138(1):45-54.

- Rosen, M.J., Narasimhan, M. (2006). Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus. *Crit Care Med*, 34(9 Suppl):245-50.
- Sánchez, J., Lárraga, A., Elguera, E. (2005). Manifestaciones clínicas y características endoscópicas del sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA. *Rev Gastroenterol Mex*, 70(4): 417-23.
- Schneider, J.W., Dittmer, D.P. (2017). Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol*, 18(4):529-39.
- Scielo. (2017). Encefalitis a Citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. Montevideo. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2993>
- Silva, C.A., Oliveira, A.C., Vilas-Boas, L., Fink, M.C., Pannuti, C.S., Vidal, J.E. (2010). Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: Retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 52:305-10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000600004>
- Spector, S. (2004). Oral Ganciclovir for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Persons with AIDS. *N Engl J Med*, 334(9): 1491-97.
- Tasaka, S., Hasegawa, N., Kobayashi, S., et al. (2007). Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. *Chest*, 131:1173-80.
- The National Institutes of Health-University of California. (1990). Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for Pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*, 323:1500-04.
- Thomas, C.F. Limper, A.H. (2004). Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*, 350:2487-98.
- Thwaites, G.E., Lan, N.T., Dung, N.H., Quy, H.T., Oanh, D.T., Thoa, N.T., et al. (2005). Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis*, 192:79-88.
- Tiussi, R.M., Caus Alo, A., Diniz, L.M., et al. (2012). Sarcoma de Kaposi: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes-Vitória, Espírito Santo-Brazil. *An Bras Dermatol*, 87(2):220-7.
- Tomás Baró, M.T. (2012). Epidemiología de la Criptococosis en España. [Online]. 2012. Recuperado de: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3864/mbt1de2.pdf?sequence=1>.
- Török, M.E., Nguyen, D.B., Tran, T.H., et al. (2011). Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PLoS One*, 6:e27821.
- Trombetta, L. (2010). Manifestaciones clínicas de la criptococosis asociada al Sida. *Revista Panamericana de Infectología*, 43(1):13-16.
- UNAIDS [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2019 [citado 18 Ene 2019]. Global HIV & AIDS statistics—2018 fact sheet [aprox. 4 pantallas]. Recuperado de: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Valdés, C.F., Fonseca, G.C., Capó de la Paz, V., Bosch, G.L., Menéndez, V.A., Rivera, K.C., et al. (2015). Infección por citomegalovirus en pacientes VIH/SIDA. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 31:113-26.
- Villard, O., Cimon, B., L'Ollivier, C., Fricker-Hidalgo, H., Godineau, N., Houze, S. et al. (2016). Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 84(1):22-33.20.
- Vogel, M.N., Weissgerber, P., Goepfert, B., et al. (2011). Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Swiss Med Wkly*, 141:w13184.
- Wang, Z.D., Wang, S.C., Liu, H.H., Ma, H.Y., Li, Z.Y., Wei, F., et al. (2017). Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 4(4):e177-e88.
- Wildermann, L. (2004). Diagnosis of cytomegalovirus encephalitis in patients with AIDS by quantitation of cytomegalovirus genome in cells of cerebrospinal fluid. *Neurology*, 50(3): 693-97.
- Woldeamanuel, Y.W., Girma, B. (2014). A 43-year systematic review and meta-analysis: case-fatality and risk of death among adults with tuberculous meningitis in Africa. *J Neurol*, 261:851-65.
- World Health Organization. (2012). Treatment of tuberculosis: guidelines. WHO/HTM/TB/2009. 420. 4th ed.; Geneva, Switzerland:World Health Organization. Recuperado de: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
- Yang, R., Zhang, H., Xiong, Y., Gui, X., Zhang, Y., Deng, L., et al. (2017). Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *AIDS Research and Therapy*, 14:24.

The background of the entire page is a blue-toned ECG (heart rate) waveform overlaid on a grid, typical of medical monitoring equipment. The waveform is white and stands out against the darker blue background.

TERAPIA INTENSIVA

La obra *Terapia intensiva*, actualizada en los últimos 30 años como parte de la literatura cubana en cuidados intensivos, se ha convertido en un clásico cubano para la especialidad de medicina intensiva y emergencia. En cada nueva edición se fortalece y aporta la experiencia de más de 45 años de trabajo, en la atención al paciente adulto grave, de sus autores principales y la creciente colaboración de otros autores, coordinadores y colaboradores de la mayoría de las provincias cubanas y de intensivistas de varios países de América, Europa y África.

Esta tercera edición, totalmente renovada, ampliada y actualizada, incluye nuevas secciones y capítulos que hacen de este libro una referencia obligada para los residentes y especialistas jóvenes, no solo de la especialidad de medicina intensiva, sino que también aporta valiosa información para residentes de otras especialidades clínicas y quirúrgicas vinculados con la atención al paciente grave.

Forman parte del colectivo de autores de esta edición de *Terapia intensiva* 125 profesores de 11 universidades de ciencias médicas cubanas y 15 profesores de nueve países, encabezados por su autor fundador y principal, el profesor universitario Doctor en Ciencias Armando Caballero López.



www.ecimed.sld.cu