

Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

8



Urgencias hematológicas
Urgencias obstétricas

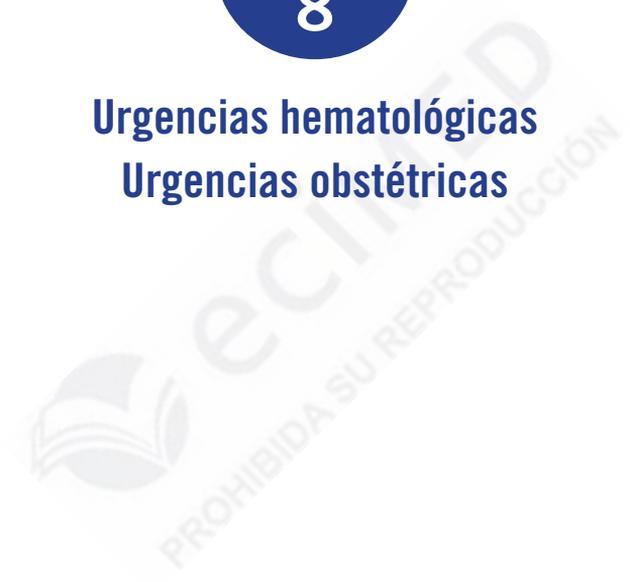
Editorial Ciencias Médicas

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

8

Urgencias hematológicas
Urgencias obstétricas



Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

TERAPIA INTENSIVA

TOMO

8



Urgencias hematológicas
Urgencias obstétricas



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Terapia intensiva. Urgencias hematológicas. Urgencias obstétricas / Armando Caballero López... [et al.]. T. 8; 3ª. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.
13 t.: il., tab. — (Ciencias Médicas. Serie Cuidados Intensivos y Emergencias)

-

-

Coagulación Sanguínea/fisiología, Trastornos de la Coagulación Sanguínea, Púrpura Trombocitopénica Trombótica, Trombocitopenia, Anticoagulantes, Anemia de Células Falciformes/Complicaciones, Medicina Transfusional, Complicaciones del Embarazo, Complicaciones del Trabajo de Parto, Preeclampsia, Eclampsia, Embolia de Líquido Amniótico, Infección Puerperal, Anomalías Inducidas por Medicamentos, Complicaciones Cardiovasculares del Embarazo,

WX 218

Revisión técnica: Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández
Edición: 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 978-959-313-823-9 Tomo 8

ISBN 978-959-313-843-7 (PDF)

ISBN 978-959-313-824-6 (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, which is slightly faded and serves as a decorative element.

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.

Osvaldo 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 Milión 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 coordinate system. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart's electrical activity.

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 blurred 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 Guanche 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 Injuría Cerebral. 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 Vascular. 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, with the vertical lines being more prominent. 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 Milán 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 Milán 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.

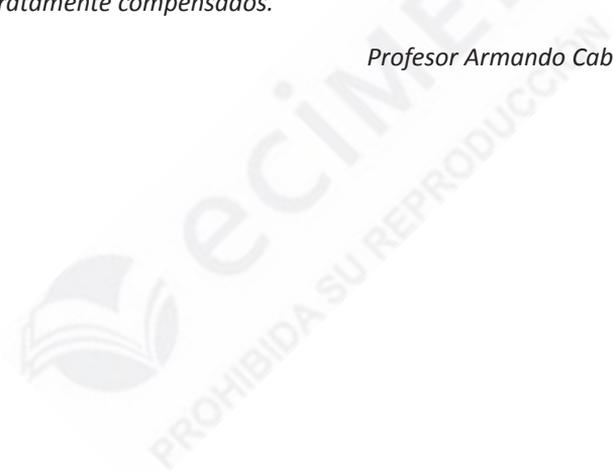
La terminación de una obra de esta naturaleza implica enormes sacrificios y desvelos por parte de los autores y el personal auxiliar que colabora en la mecanografía, la fotografía, la confección de gráficos y las revisiones ortográficas y filológicas, así como un intensivo trabajo de edición e impresión.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

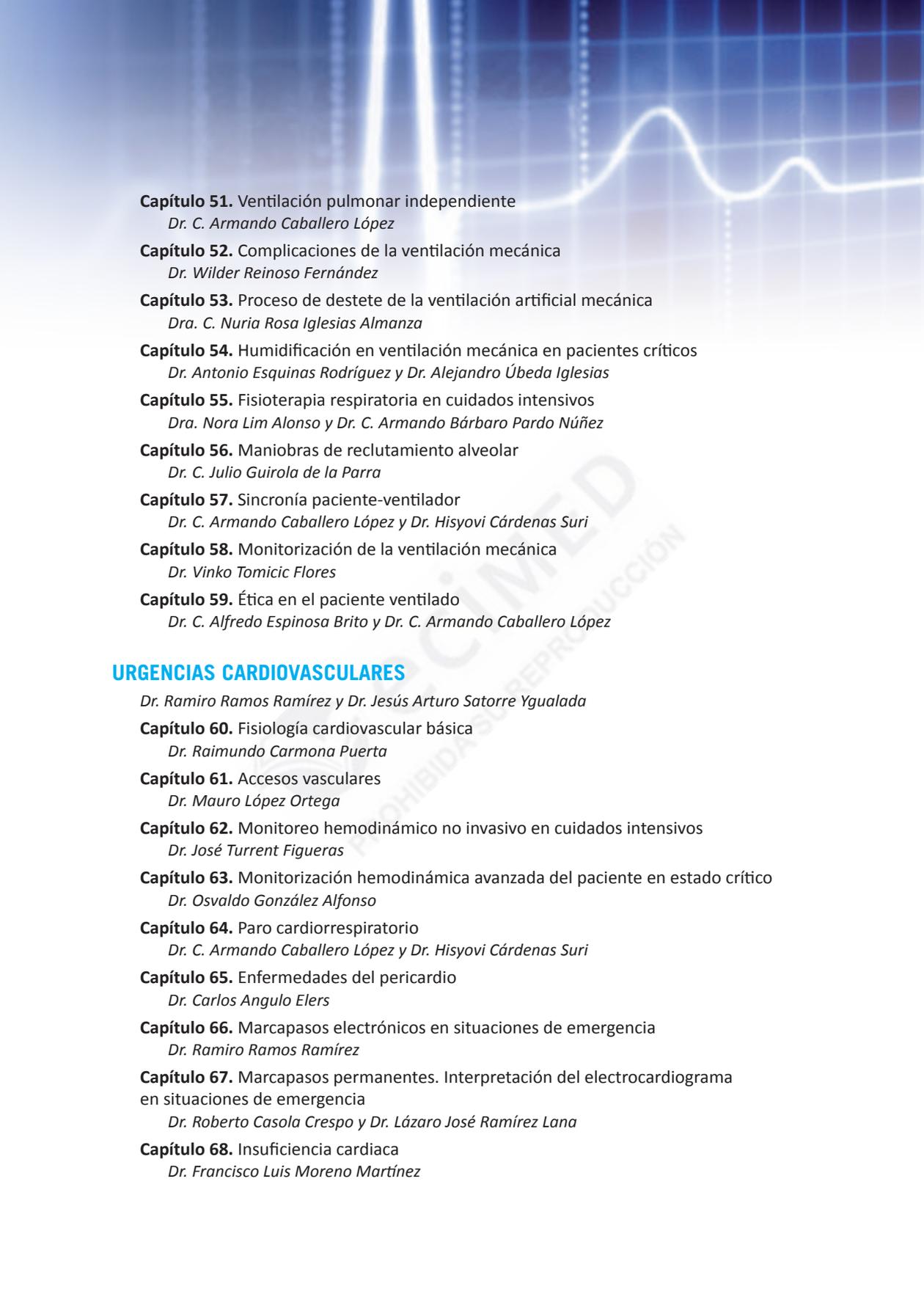
Capítulo 49. Soporte vital extracorpóreo

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 Tomić 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 Saínz 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

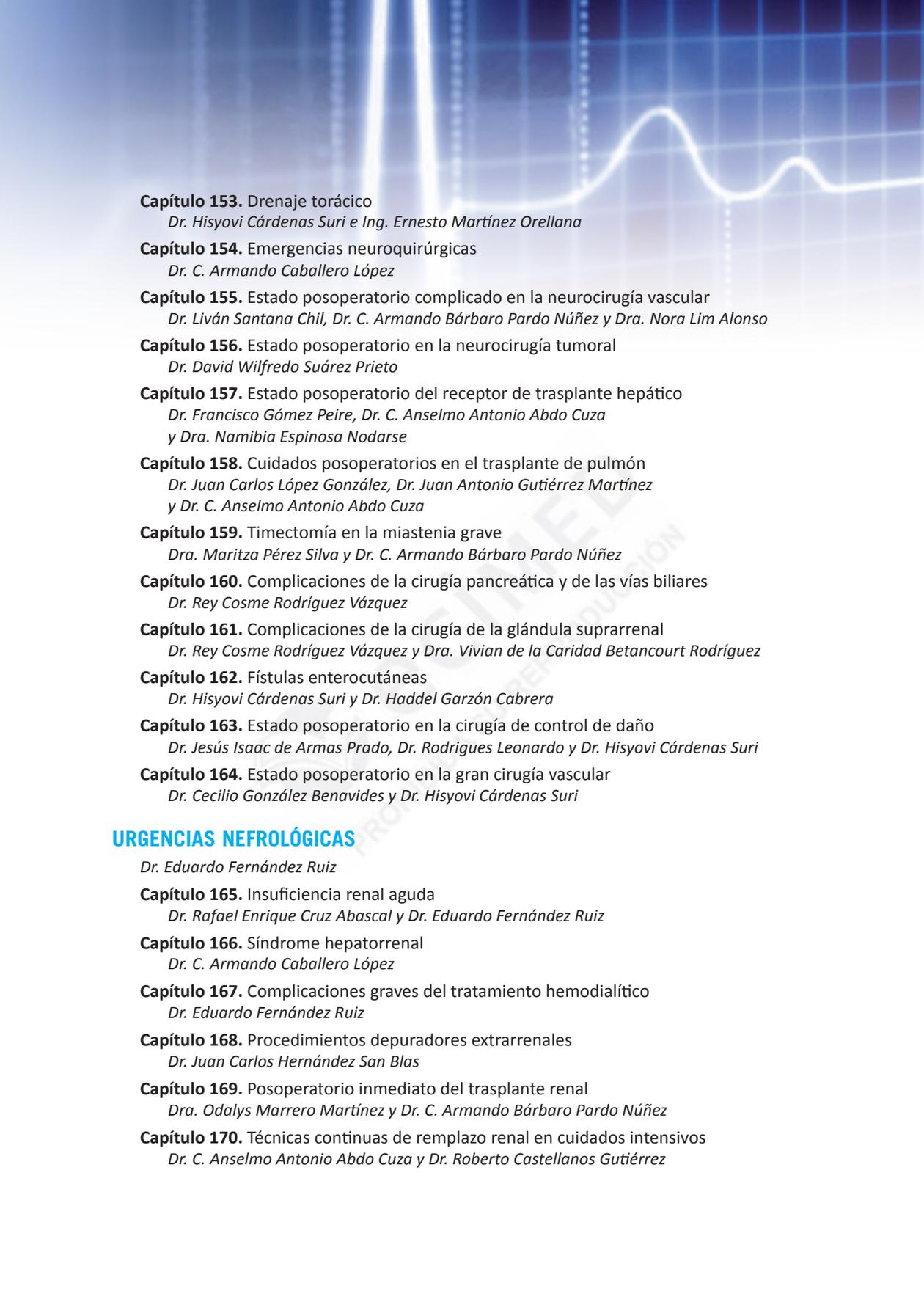
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri

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 HEMATOLÓGICAS

Capítulo 109. Fisiología de la coagulación/ 3

- Hemostasia primaria/ 4
- Hemostasia secundaria (coagulación)/ 10
 - Relación entre hemostasia primaria y secundaria/ 13
- Sistema fibrinolítico/ 13
- Control fisiológico de la coagulación/ 15
- Estudios de laboratorio/ 17
- Bibliografía/ 18

Capítulo 110. Trastornos de la coagulación en el paciente grave/ 19

- Coagulación intravascular diseminada / 20
 - Definición/ 20
 - Etiología y epidemiología/ 20
 - Biopatología/ 22
 - Cuadro clínico/ 25
 - Diagnóstico/ 31
 - Consecuencias en la coagulación intravascular diseminada/ 37
 - Factores de mal pronóstico/ 37
 - Tratamiento/ 39
- Otros trastornos de la coagulación/ 41
 - Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos/ 41
 - Hemofilia/ 44
 - Trastornos de la hemostasia en la enfermedad hepática/ 45
 - Trastornos de la hemostasia en la enfermedad renal/ 45
- Bibliografía/ 45

Capítulo 111. Púrpura trombocitopénica trombótica/ 47

- Patogenia/ 47
- Fisiopatología/ 48
- Diagnóstico/ 49
 - Signos y síntomas clínicos/ 49
 - Hallazgos de laboratorio/ 50
- Tratamiento/ 51
 - Esquema terapéutico recomendado para el recambio plasmático/ 51
 - Glucocorticoides/ 51
 - Esplenectomía/ 52
 - Vincristina/ 52
 - Rituximab/ 52
 - Tratamiento de soporte/ 52
- Bibliografía/ 53

Capítulo 112. Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos/ 56

Conceptos/ 58

Etiología/ 59

Trombocitopenia inmune/ 60

 Púrpura postransfusional/ 60

 Trombocitopenia aloinmune pasiva/ 61

 Trombocitopenia inducida por drogas/ 61

 Trombocitopenia inducida por inhibidores de GP IIb/IIIa/ 62

 Trombocitopenia inducida por heparina/ 62

Trombocitopenia no inmune/ 64

 Traumatismos/ 64

 Sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/ 64

 Disminución de la producción plaquetaria/ 66

 Aumento del secuestro de plaquetas/ 66

Riesgo de sangrado y transfusión de plaquetas en los pacientes trombocitopénicos/ 67

Bibliografía/ 68

Capítulo 113. Anticoagulantes/ 70

Anticoagulantes orales/ 70

 Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K/ 71

 Anticoagulantes orales inhibidores directos de la trombina/ 79

 Anticoagulantes orales inhibidores del factor X activado/ 79

Anticoagulantes parenterales/ 80

 Heparina/ 80

 Heparinas de bajo peso molecular/ 84

 Fondaparinux/ 86

 Inhibidores directos de la trombina/ 86

Bibliografía/ 87

Capítulo 114. Complicaciones del paciente con anemia drepanocítica/ 90

Clasificación de las hemoglobinopatías/ 90

Definiciones/ 90

Genética y epidemiología/ 90

Fisiopatología/ 91

Clínica de la enfermedad/ 94

 Portador de Hb S (AS)/ 95

Diagnóstico/ 95

Complicaciones/ 95

 Manifestaciones agudas de la anemia drepanocítica/ 97

 Manifestaciones crónicas de la anemia drepanocítica/ 108

Tratamiento general/ 112

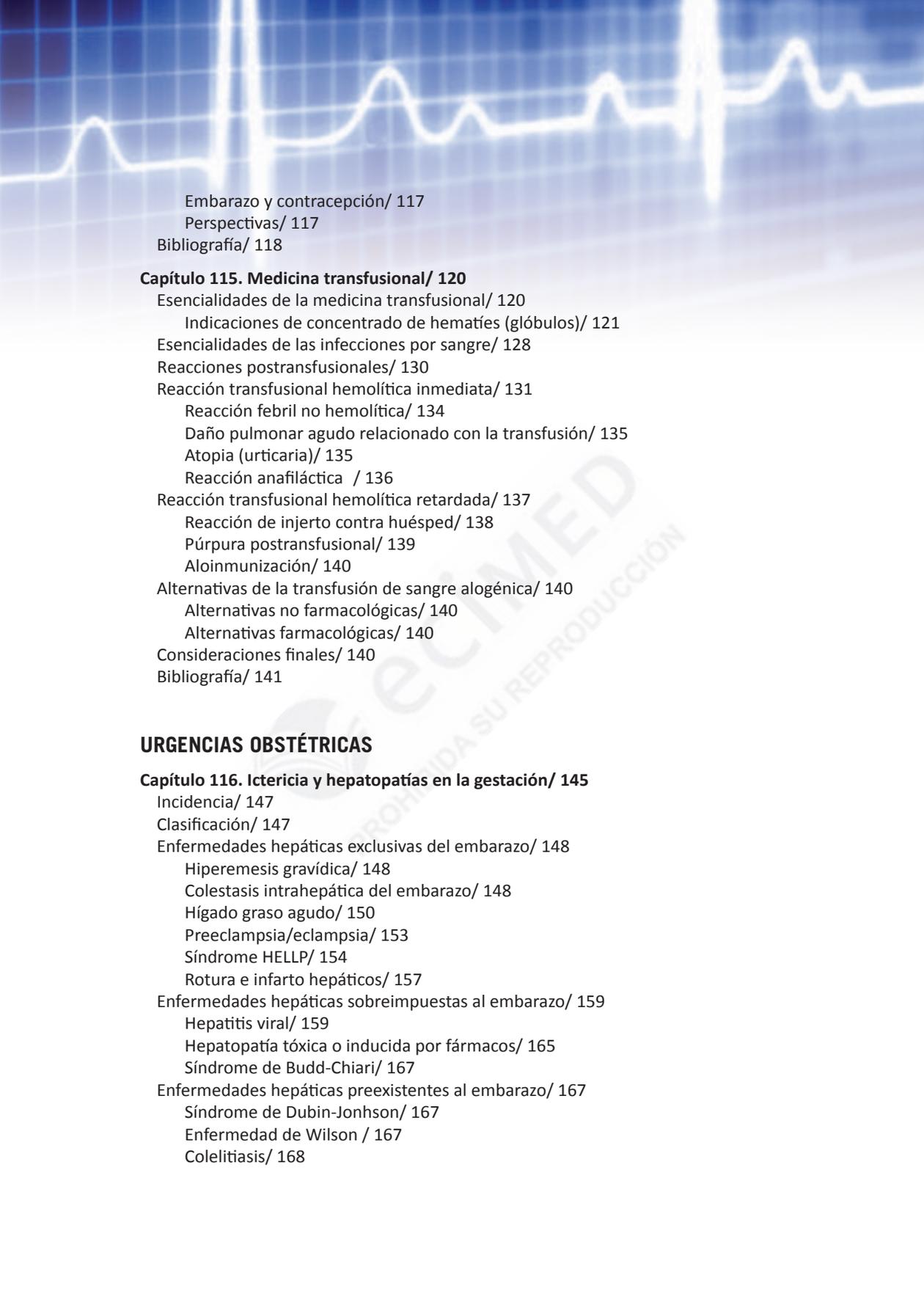
 Tratamiento de base convencional/ 112

 Terapia transfusional/ 113

 Tratamiento quelante: desferoxamina, deferasirox o deferiprona/ 115

 Tratamiento del dolor/ 116

 Preparación quirúrgica y anestesia/ 116



Embarazo y contracepción/ 117
Perspectivas/ 117
Bibliografía/ 118

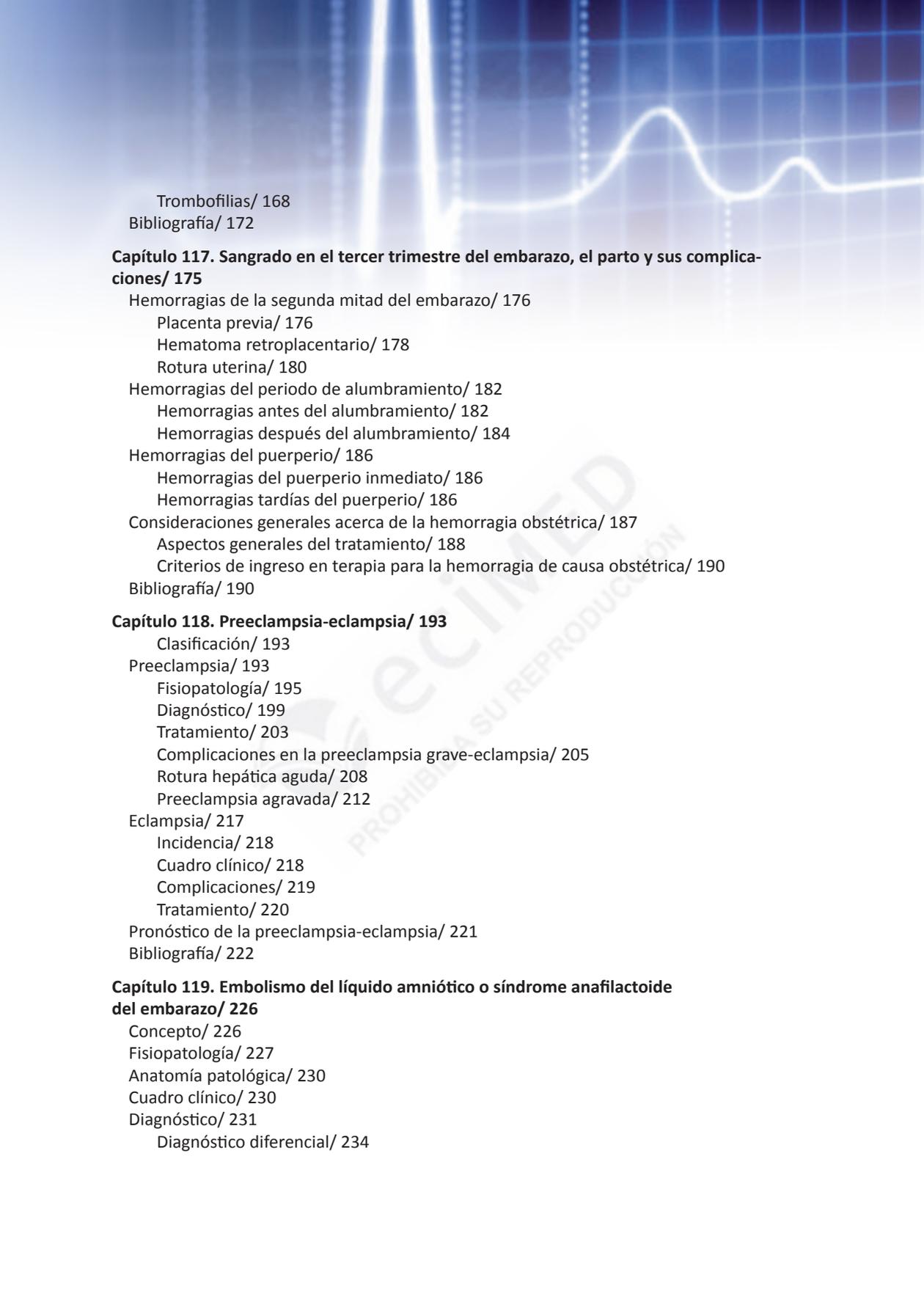
Capítulo 115. Medicina transfusional/ 120

Esencialidades de la medicina transfusional/ 120
Indicaciones de concentrado de hematíes (glóbulos)/ 121
Esencialidades de las infecciones por sangre/ 128
Reacciones postransfusionales/ 130
Reacción transfusional hemolítica inmediata/ 131
Reacción febril no hemolítica/ 134
Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión/ 135
Atopia (urticaria)/ 135
Reacción anafiláctica / 136
Reacción transfusional hemolítica retardada/ 137
Reacción de injerto contra huésped/ 138
Púrpura postransfusional/ 139
Aloinmunización/ 140
Alternativas de la transfusión de sangre alogénica/ 140
Alternativas no farmacológicas/ 140
Alternativas farmacológicas/ 140
Consideraciones finales/ 140
Bibliografía/ 141

URGENCIAS OBSTÉTRICAS

Capítulo 116. Ictericia y hepatopatías en la gestación/ 145

Incidencia/ 147
Clasificación/ 147
Enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo/ 148
Hiperemesis gravídica/ 148
Colestasis intrahepática del embarazo/ 148
Hígado graso agudo/ 150
Preeclampsia/eclampsia/ 153
Síndrome HELLP/ 154
Rotura e infarto hepáticos/ 157
Enfermedades hepáticas sobreimpuestas al embarazo/ 159
Hepatitis viral/ 159
Hepatopatía tóxica o inducida por fármacos/ 165
Síndrome de Budd-Chiari/ 167
Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo/ 167
Síndrome de Dubin-Johnson/ 167
Enfermedad de Wilson / 167
Colelitiasis/ 168

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, with the vertical lines being more prominent. The ECG line shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The overall color scheme is blue and white.

Trombofilias/ 168
Bibliografía/ 172

Capítulo 117. Sangrado en el tercer trimestre del embarazo, el parto y sus complicaciones/ 175

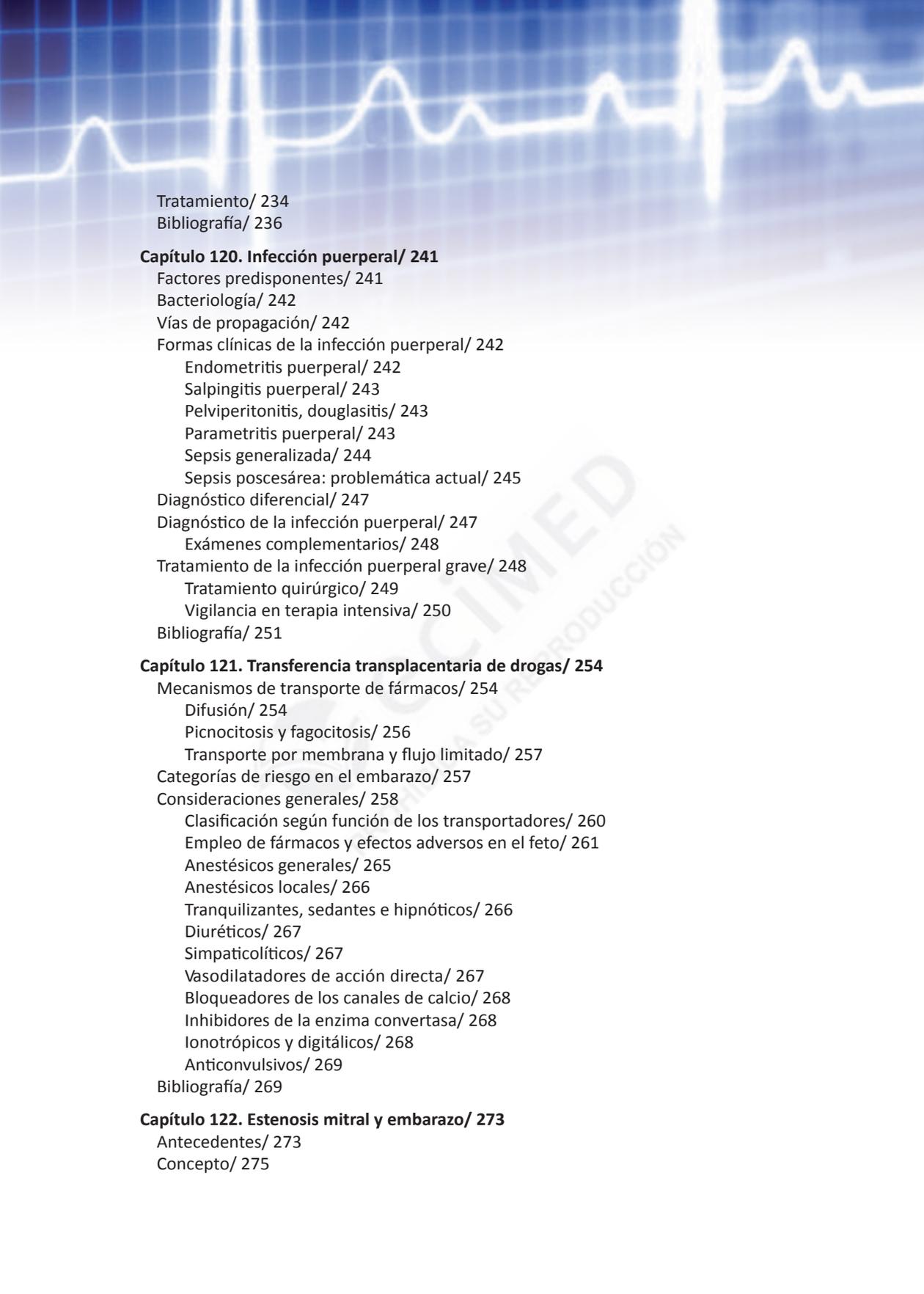
Hemorragias de la segunda mitad del embarazo/ 176
 Placenta previa/ 176
 Hematoma retroplacentario/ 178
 Rotura uterina/ 180
Hemorragias del periodo de alumbramiento/ 182
 Hemorragias antes del alumbramiento/ 182
 Hemorragias después del alumbramiento/ 184
Hemorragias del puerperio/ 186
 Hemorragias del puerperio inmediato/ 186
 Hemorragias tardías del puerperio/ 186
Consideraciones generales acerca de la hemorragia obstétrica/ 187
 Aspectos generales del tratamiento/ 188
 Criterios de ingreso en terapia para la hemorragia de causa obstétrica/ 190
Bibliografía/ 190

Capítulo 118. Preeclampsia-eclampsia/ 193

Clasificación/ 193
Preeclampsia/ 193
 Fisiopatología/ 195
 Diagnóstico/ 199
 Tratamiento/ 203
 Complicaciones en la preeclampsia grave-eclampsia/ 205
 Rotura hepática aguda/ 208
 Preeclampsia agravada/ 212
Eclampsia/ 217
 Incidencia/ 218
 Cuadro clínico/ 218
 Complicaciones/ 219
 Tratamiento/ 220
Pronóstico de la preeclampsia-eclampsia/ 221
Bibliografía/ 222

Capítulo 119. Embolismo del líquido amniótico o síndrome anafilactoide del embarazo/ 226

Concepto/ 226
Fisiopatología/ 227
Anatomía patológica/ 230
Cuadro clínico/ 230
Diagnóstico/ 231
 Diagnóstico diferencial/ 234

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.

Tratamiento/ 234

Bibliografía/ 236

Capítulo 120. Infección puerperal/ 241

Factores predisponentes/ 241

Bacteriología/ 242

Vías de propagación/ 242

Formas clínicas de la infección puerperal/ 242

Endometritis puerperal/ 242

Salpingitis puerperal/ 243

Pelviperitonitis, douglasitis/ 243

Parametritis puerperal/ 243

Sepsis generalizada/ 244

Sepsis poscesárea: problemática actual/ 245

Diagnóstico diferencial/ 247

Diagnóstico de la infección puerperal/ 247

Exámenes complementarios/ 248

Tratamiento de la infección puerperal grave/ 248

Tratamiento quirúrgico/ 249

Vigilancia en terapia intensiva/ 250

Bibliografía/ 251

Capítulo 121. Transferencia transplacentaria de drogas/ 254

Mecanismos de transporte de fármacos/ 254

Difusión/ 254

Picnocitosis y fagocitosis/ 256

Transporte por membrana y flujo limitado/ 257

Categorías de riesgo en el embarazo/ 257

Consideraciones generales/ 258

Clasificación según función de los transportadores/ 260

Empleo de fármacos y efectos adversos en el feto/ 261

Anestésicos generales/ 265

Anestésicos locales/ 266

Tranquilizantes, sedantes e hipnóticos/ 266

Diuréticos/ 267

Simpaticolíticos/ 267

Vasodilatadores de acción directa/ 267

Bloqueadores de los canales de calcio/ 268

Inhibidores de la enzima convertasa/ 268

Ionotrópicos y digitálicos/ 268

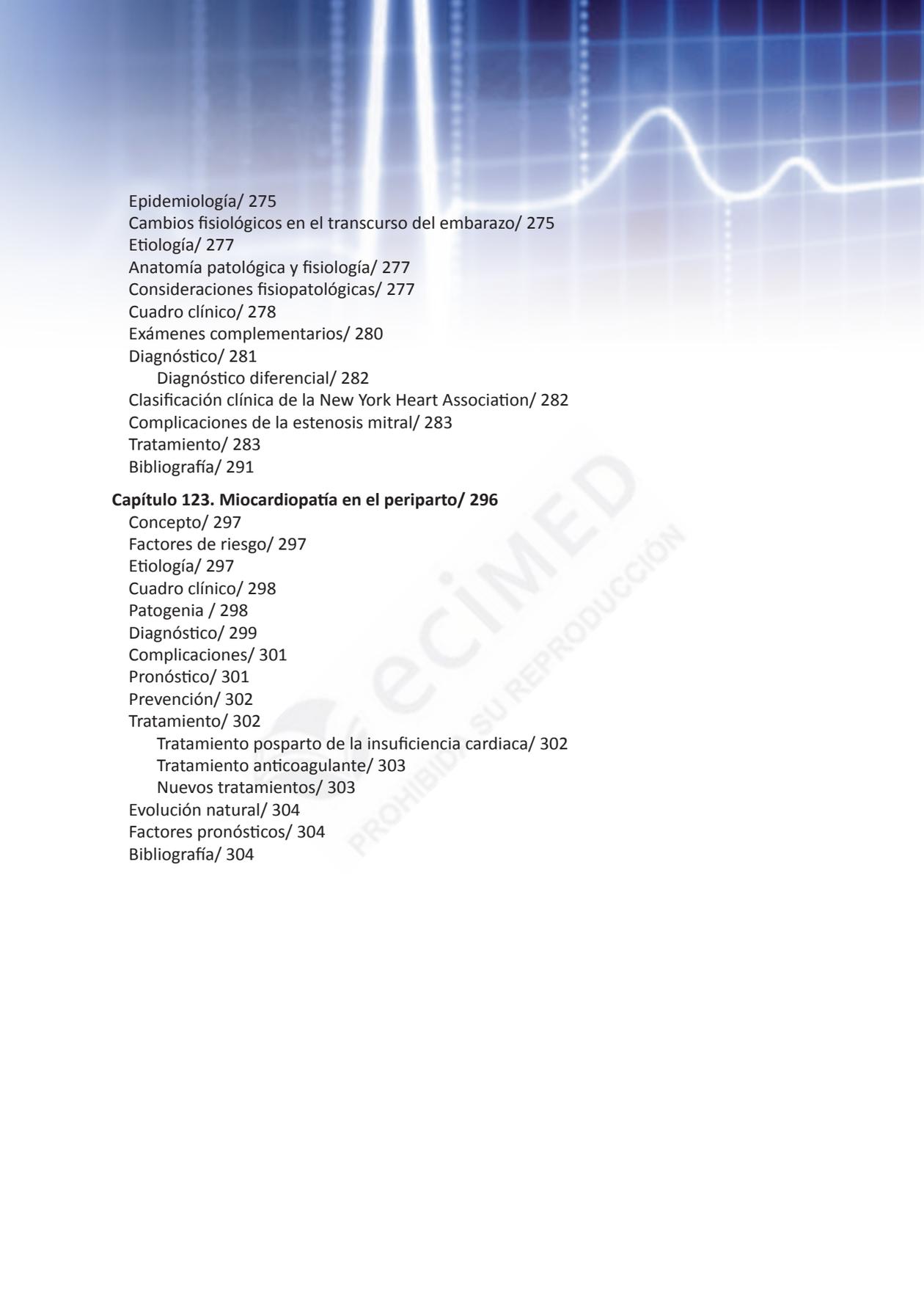
Anticonvulsivos/ 269

Bibliografía/ 269

Capítulo 122. Estenosis mitral y embarazo/ 273

Antecedentes/ 273

Concepto/ 275

The background of the page features a stylized ECG (heart rate) line in white and light blue, set against a dark blue grid. The line shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The grid consists of vertical and horizontal lines, with some vertical lines being dashed.

Epidemiología/ 275
Cambios fisiológicos en el transcurso del embarazo/ 275
Etiología/ 277
Anatomía patológica y fisiología/ 277
Consideraciones fisiopatológicas/ 277
Cuadro clínico/ 278
Exámenes complementarios/ 280
Diagnóstico/ 281
 Diagnóstico diferencial/ 282
Clasificación clínica de la New York Heart Association/ 282
Complicaciones de la estenosis mitral/ 283
Tratamiento/ 283
Bibliografía/ 291

Capítulo 123. Miocardiopatía en el parto/ 296

Concepto/ 297
Factores de riesgo/ 297
Etiología/ 297
Cuadro clínico/ 298
Patogenia / 298
Diagnóstico/ 299
Complicaciones/ 301
Pronóstico/ 301
Prevención/ 302
Tratamiento/ 302
 Tratamiento posparto de la insuficiencia cardiaca/ 302
 Tratamiento anticoagulante/ 303
 Nuevos tratamientos/ 303
Evolución natural/ 304
Factores pronósticos/ 304
Bibliografía/ 304

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	guanósín 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 hematológicas

Dr. Carlos Herrera Cartaya

Dr. José Luis Aparicio Suárez



PROHIBIDA SU REPRODUCCION



Capítulo 109. Fisiología de la coagulación <i>Dr. José Luis Aparicio Suárez</i>	3
Capítulo 110. Trastornos de la coagulación en el paciente grave <i>Dr. José Luis Aparicio Suárez y Dr. Carlos Herrera Cartaya</i>	19
Capítulo 111. Púrpura trombocitopénica trombótica <i>Dra. Olga Lidia Alonso Mariño</i>	47
Capítulo 112. Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos <i>Dr. Bárbaro Medina Rodríguez</i>	56
Capítulo 113. Anticoagulantes <i>Dra. Agnerys López Sacerio</i>	70
Capítulo 114. Complicaciones del paciente con anemia drepanocítica <i>Dr. Manuel Antonio Arce González</i>	90
Capítulo 115. Medicina transfusional <i>Dr. José Luis Aparicio Suárez, Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dra. Berta Odalys Ferrera Morales</i>	120

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

Dr. José Luis Aparicio Suárez

El sistema hemostático suele limitar la pérdida de sangre por interacciones reguladas con precisión entre los componentes de la pared vascular, las plaquetas circulantes y los factores plasmáticos de la coagulación. La hemostasia es el resultado de eventos que se relacionan y concatenan para culminar en la formación de una malla de fibrina, que engloba hematíes y plaquetas. Las reacciones se localizan en el sitio del daño y, una vez que el coágulo ha cumplido su papel, el sistema permite reparar y restablecer el flujo sanguíneo a través del vaso dañado. En el individuo sano existe un equilibrio dinámico entre hemocoagulación y disolución del coágulo (fibrinólisis), cuya ruptura puede originar hemorragia o hipercoagulabilidad.

El conocimiento de la fisiología resulta esencial para la comprensión de la fisiopatología de los trastornos de la hemostasia. La deficiencia (congénita o adquirida) de componentes del sistema procoagulante, o el exceso del sistema fibrinolítico tiene como resultado el sangrado anormal e incontrolado (hemorragia), mientras que la deficiencia del sistema fibrinolítico o la activación descontrolada del sistema procoagulante deviene hipercoagulabilidad (trombosis).

La hemostasia, en síntesis, preserva la integridad del endotelio vascular, equilibra los procesos fisiológicos que mantienen la sangre en un estado fluido (plaquetas quiescentes y sistema de coagulación en control) y previenen un sangrado excesivo después de un daño vascular.

La trombosis, que puede ser arterial (incluso los síndromes coronarios agudos, infartos isquémicos y gangrena de extremidades) o venosa (sobre todo en los miembros inferiores, con síndrome postrombótico y el riesgo de embolismo pulmonar), es causa importante de morbilidad y mortalidad.

Sobre las placas ateroscleróticas, con disrupción de estas y exposición de material trombogénico, suelen formarse los trombos arteriales (ricos en plaquetas) luego de la agregación plaquetaria y la formación de fibrina. Los trombos pueden ocluir de manera temporal el flujo sanguíneo (angina cardíaca inestable o isquemia cerebral transitoria, por ejemplo) o permanentemente (infarto miocárdico o cerebral) con sus consabidas consecuencias.

Los trombos venosos rara vez se forman en sitios de disrupción vascular. Aunque pueden desarrollarse después de un trauma quirúrgico sobre las venas o secundariamente a la inserción de catéteres, por lo general se originan en las cúspides valvulares de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos musculares donde hay estasis.

La proporción de plaquetas y fibrina presentes en los trombos difiere. Los arteriales son ricos en plaquetas (trombos blancos), por la elevada fricción en los vasos dañados, mientras que los venosos contienen pocas plaquetas y son ricos en fibrina y eritrocitos atrapados (trombos rojos).

Suficientes razones justifican el conocimiento de la fisiología de la hemostasia en la práctica médica en las unidades de cuidados críticos. Sin sus fundamentos no se comprenderían los trastornos ni se aplicarían las terapias específicas. De hecho, los agentes antitrombóticos empleados

para prevenir y tratar se dirigen a los componentes del trombo, y comprenden drogas antiplaquetarias (para inhibir las plaquetas), anticoagulantes (para atenuar la coagulación) y agentes fibrinolíticos (que inducen la degradación de la fibrina).

Los principales componentes del sistema hemostático son el endotelio vascular, las plaquetas y los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

La hemostasia, desde una óptica pedagógica y didáctica, se puede dividir en primaria y secundaria, aun cuando ambas formas están muy relacionadas.

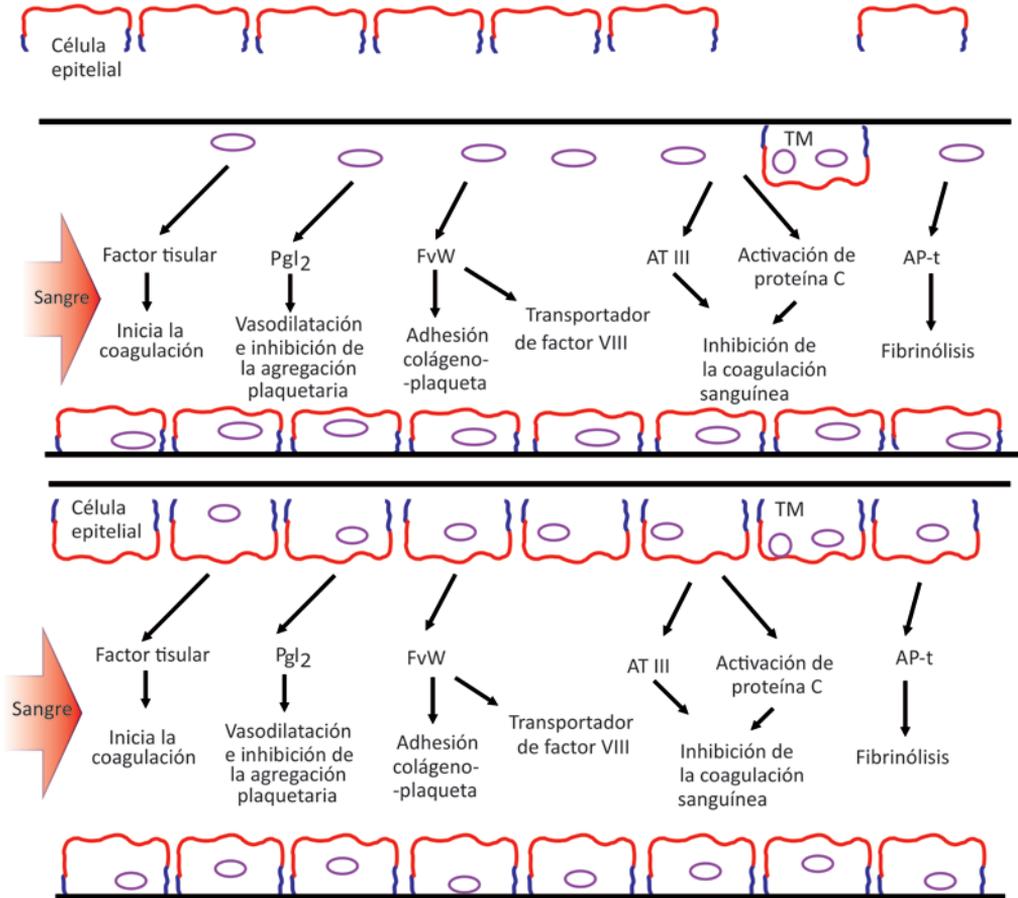
Hemostasia primaria

El intento de cese inicial de la hemorragia es el resultado de la vasoconstricción y la formación de tapones plaquetarios.

El endotelio vascular comprende aproximadamente 10^{13} células y cubre una extensa superficie, que más que servir como barrera estática es un órgano dinámico que regula de manera activa la hemostasia al inhibir las plaquetas, suprimir la coagulación, promover la fibrinólisis, modular el tono vascular y la permeabilidad. Por tanto, un defecto de la función vascular puede conducir a sangrado, si el endotelio se hace más permeable a las células de la sangre, si no ocurre la vasoconstricción o si existe degradación prematura de los tapones hemostáticos. Entre las funciones del endotelio están la producción de prostaciclina o prostaglandina I_2 y óxido nítrico que, además de ser potentes vasodilatadores, le confiere propiedades antitrombogénicas e inhibitorias de la agregación plaquetaria (incremento del AMPc en la membrana de las plaquetas). Además, la pared vascular, es capaz de producir sustancias que inhiben la coagulación sanguínea, tales como antitrombina (AT), o activan la fibrinólisis, como el activador del plasminógeno de origen tisular (AP-t). El factor von Willebrand (FvW), necesario para la interacción plaqueta-pared vascular dañada, también es producido por el endotelio. Las células endoteliales expresan CD39 en su superficie (ADPasa), que al degradar el agonista de las plaquetas (ADP) atenúa la activación plaquetaria. También producen proteoglicanos (sulfato de heparán) que se unen a la antitrombina circulante y le permiten acelerar la inhibición de la trombina y otras enzimas de la coagulación. El inhibidor natural de la vía del factor tisular (IVFT) une el sulfato de heparán sobre la superficie de la célula endotelial. Las células endoteliales regulan la generación de trombina a través de la expresión, sobre su superficie, de trombomodulina y receptor de proteína C. La trombina, al unirse a la trombomodulina, deviene activación de la proteína C, con inactivación subsecuente de factores V y VIII activados, en lugar de actuar como procoagulante. El papel del endotelio vascular se resume en la figura 109.1 y en la relación siguiente:

- Es una interfase entre la sangre y los tejidos, con intensa actividad biológica y metabólica.
- El endotelio produce nucleótidos de adenina, glicosaminoglicanos, sulfato de heparán, trombomodulina, receptor endotelial de la proteína C, AP-t, receptor del activador tipo uroquinasa del plasminógeno, óxido nítrico y Pgl_2 que resultan tromborresistentes.
- Los componentes de la pared vascular siguientes devienen trombogénicos, al activar la hemostasia: fibras colágenas, fibronectina, trombospondina, laminina, factor von Willebrand, factor tisular e inhibidor del AP-t.
- Ocurre inhibición de la actividad plaquetaria y de la generación de trombina, así como estímulo a la fibrinólisis, con las sustancias tromborresistentes del endotelio vascular.
- En variadas situaciones clínicas se presentan trombosis y hemorragia, debidas a lesiones vasculares o desregulaciones congénitas o adquiridas del sistema hemostático que rompen el fino equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes.

- Es función del endotelio, y de la hemostasia en sentido general, localizar, regular y controlar el proceso en el área dañada, así como mantener la fluidez de la sangre.
- La desregulación patológica podría ocasionar la extensión incontrolada o la propagación del proceso hemostático, con oclusión vascular parcial o total (trombosis) e incluso embolismo.
- Inmediatamente después de un daño vascular ocurre una vasoconstricción refleja que entelentece el flujo sanguíneo y facilita los fenómenos de adhesión y agregación plaquetarias.
- El óxido nítrico deviene factor relajante del músculo liso y causa vasodilatación.



Leyenda: Pgl₂: Prostaciclina o prostaglandina I₂. FvW: Factor de von Willebrand. AT III: Antitrombina III. AP-t: Activador tisular de plasminógeno. TM: Trombomodulina.
Fig. 109.1. Función del endotelio vascular en la hemostasia.

La proteína S actúa como cofactor de la proteína C, y ambas constituyen un sistema anticoagulante natural, de conjunto con la trombomodulina, el receptor endotelial de proteína C y la trombina. Además, la proteína C activada regula la inflamación y preserva la función de barrera del endotelio.

El endotelio vascular sintetiza y libera AP-t (tipo tisular), constitutivamente, y AP-u (tipo uroquinasa) en el contexto de la inflamación y la reparación de heridas, que convierten el plasminógeno en plasmina e inician la fibrinólisis. Produce también inhibidor del activador del

plasminógeno tipo 1 (IAP-1), que es el principal regulador de AP-t y AP-u. La fibrinólisis se localiza en la superficie endotelial debido a la expresión de anexina II, un correceptor para plasminógeno y AP-t que promueve su interacción.

Las endotelinas son péptidos regulatorios, producidos por las células endoteliales, que inducen vasoconstricción. De esta manera, el tono vascular contribuye a la hemostasia.

Cuando ocurre una disrupción de los vasos sanguíneos, se desencadenan los fenómenos de la hemostasia primaria (adherencia, reacción de liberación y agregación plaquetarias) y se forman los tapones plaquetarios en los sitios de daño vascular. El mecanismo hemostático que involucra a las plaquetas se representa en la figura 109.2.

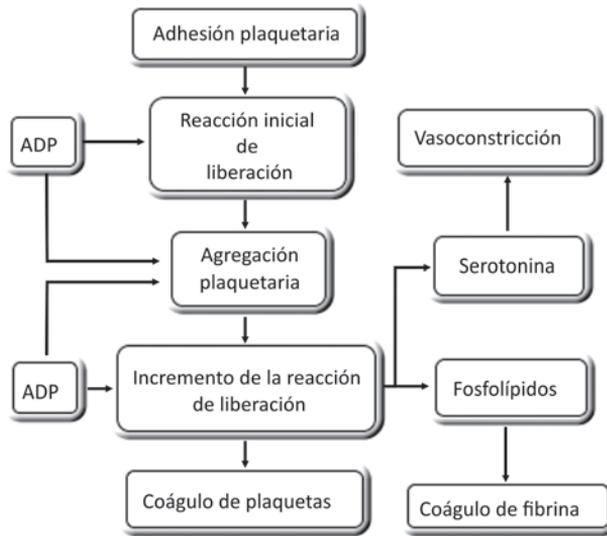
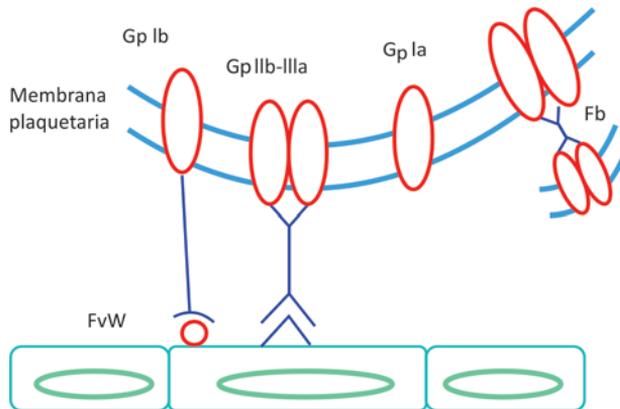


Fig. 109.2. Mecanismo hemostático plaquetario.

Las plaquetas desempeñan una función central en la hemostasia. Son células pequeñas y anucleadas, derivadas de megacariocitos de la médula ósea, que bajo condiciones normales circulan aproximadamente 7-10 días (tiempo de vida media) como estructuras en forma de disco, antes de ser removidas por el sistema mononuclear-fagocítico. Por ser anucleadas, su capacidad de síntesis de proteínas es limitada. La trombopoyetina, glicoproteína sintetizada en el hígado y los riñones, regula la proliferación y la maduración de los megacariocitos, así como la producción plaquetaria. Asimismo, las plaquetas se comportan como entidades individuales que no interactúan unas con otras ni con otros tipos celulares. La exposición a un estímulo apropiado promueve cambios en la forma de las plaquetas, que las convierte en adhesivas.

El daño de la capa íntima de los vasos expone la matriz subendotelial subyacente y propicia la adhesión plaquetaria (monocapa) en los sitios de disrupción. La adhesión es mediada por receptores glicoproteicos de la superficie plaquetaria. Bajo condiciones normales, el endotelio intacto cubre los ligandos adhesivos en el espacio subendotelial (FvW, fibronectina, colágeno). Las glicoproteínas sobre la superficie plaquetaria incluyen, entre otras, la Ib (defectuosa en el síndrome de Bernard Soulier) y la IIb/IIIa (defectuosa en la trombostenia de Glanzman); ambas son importantes para la interacción de las plaquetas con el FvW y, por

consiguiente, con el endotelio vascular (Véase fig. 109.3). Además, los receptores constitutivamente expresados sobre la superficie plaquetaria, $\alpha_2\beta_1$ y glicoproteína VI, unen el colágeno. Cada plaqueta tiene aproximadamente de 40 000 a 80 000 copias de glicoproteína IIb/IIIa y 25 000 copias de glicoproteína Ib. Los clústers de los receptores en los subdominios ricos en colesterol incrementan la eficiencia de la adhesión plaquetaria y subsecuente activación. La adhesión plaquetaria al colágeno y el FvW inician señales decisivas (con síntesis y liberación de tromboxano A_2 , dependiente de ciclooxygenasa-1) que inducen la activación. El tromboxano A_2 , cuyo receptor está acoplado a la proteína G sobre el endotelio y las plaquetas, es un potente vasoconstrictor y, como el ADP, recluta y activa plaquetas en el sitio del daño.

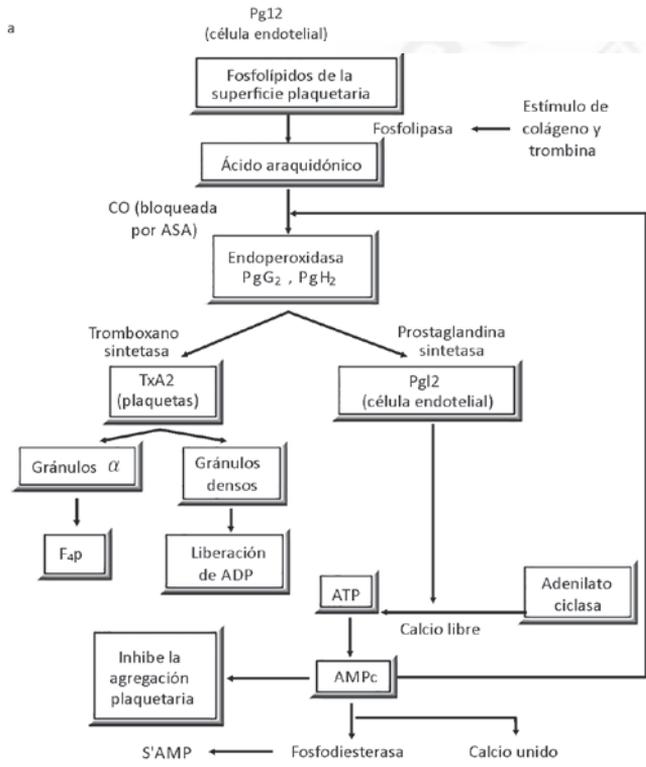
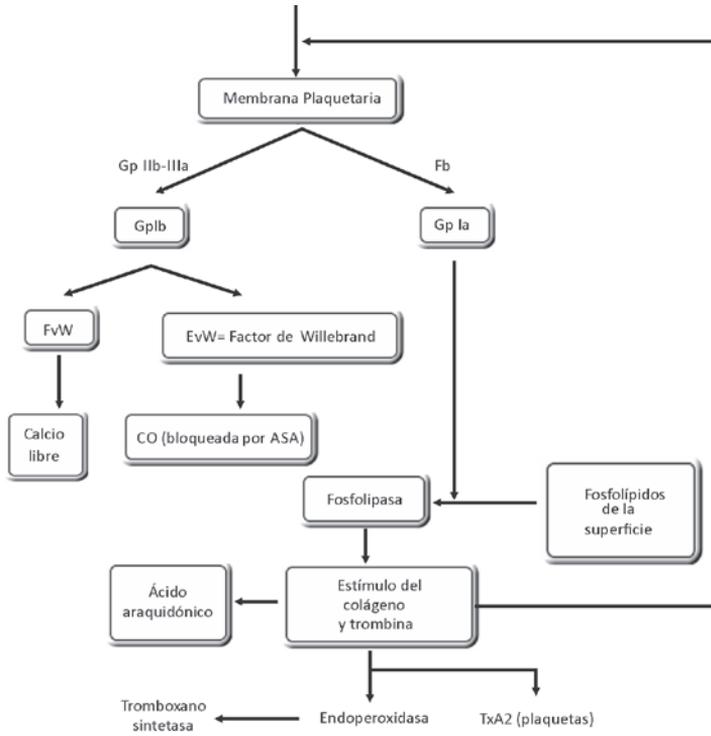


Leyenda: FvW: Factor de von Willebrand. Fb: Fibrinógeno. Gp Ib: Glucoproteína Ib. Gp IIb-IIIa: Complejo glucoproteico IIb-IIIa. Gp Ia: Glucoproteína Ia.

Fig. 109.3. Interacción de plaquetas con el factor von Willebrand (FvW) y el endotelio vascular.

El fenómeno de liberación del contenido de los gránulos plaquetarios alfa (α) y densos ocurre mediante un sistema de canalículos, e incluyen ADP, serotonina, enzimas lisosomales, ácido araquidónico, factores 3 y 4 plaquetarios. El ADP, que interactúa con una familia de receptores acoplados a la proteína G sobre la membrana plaquetaria (P2Y₁₂ como el más importante), causa agregación plaquetaria reversible, en tanto que otros metabolitos liberados ocasionan agregación irreversible. El P2X₁ es otro receptor de ADP. El ATP liberado de los gránulos de almacenamiento, durante la activación plaquetaria, puede contribuir al reclutamiento de plaquetas, en un proceso dependiente de P2X₁. La señalización que se promueve eleva las concentraciones de calcio intracelular, lo que induce un cambio de forma por reordenamientos del citoesqueleto, movilización de gránulos, liberación y subsecuente agregación.

La agregación (etapa final en la formación de tapones plaquetarios) es mediada por el receptor IIb/IIIa, que cuando se activa puede unirse a varias glicoproteínas, principalmente el fibrinógeno. La glicoproteína IIb/IIIa exhibe una afinidad mínima por sus ligandos sobre las plaquetas no activadas; pero luego de la activación plaquetaria experimenta una transformación conformacional, y refleja la transmisión de señales del dominio citoplasmático al dominio extracelular, que incrementa la afinidad por sus ligandos (fibrinógeno y, bajo condiciones de fricción alta, el FvW). El factor 4 plaquetario es una proteína contenida en los gránulos α , cuya determinación puede ser útil en el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad de arteria coronaria. La bioquímica plaquetaria se representa en la figura 109.4.



Leyenda: FvW: Factor de von Willebrand. Fb: Fibrinógeno. Gp Ib: Glucoproteína Ib. Gp IIb-IIIa: Complejo glucoproteico IIb-IIIa. Gp Ia. Pgl₂: Prostaciclina o prostaglandina I₂. CO: Ciclooxigenasa. TxA₂: Tromboxano A₂. F4p: Factor 4 plaquetario. ADP: Adenosíndifosfato. ATP: Adenosíntrifosfato. AMPc: Adenosínmonofosfato cíclico.

Fig. 108.4. A: Hemostasia primaria. B: Bioquímica plaquetaria.

Las plaquetas activadas liberan proteínas adhesivas (FvW, trombospondina, fibronectina) que incrementan la adhesión a sitios lesionados; factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor transformante β), que promueven la curación de heridas; factores V, XI, XIII y fibrinógeno, además de promover la coagulación al expresar la fosfatidilserina sobre su superficie, un fosfolípido aniónico que soporta el ensamblaje de complejos de factores de la coagulación, por lo que se genera trombina y luego fibrina. A continuación, se sintetizan las esencialidades de las plaquetas o trombocitos:

- Se denomina trombocitopenia o trombocitosis a las alteraciones cuantitativas de los trombocitos.
- Las plaquetas resultan de la liberación de fragmentos del citoplasma de los megacariocitos.
- La forma del disco que simulan las plaquetas circulantes es oblongada.
- Las mitocondrias aseguran el metabolismo aerobio, en tanto las reservas de glucógeno, la glicólisis anaerobia.
- Basada en las plaquetas, se erige una excelente plataforma para la hemostasia.
- Ocurre la adhesión plaquetaria a la colágena, expuesta a través de gp Ia/IIa y al FvW, unido a la colágena mediante gp Ib/IX-V.
- Cuando se dañan, las células del endotelio son capaces de favorecer la adhesión, activación y agregación plaquetaria.
- La interacción de la unión de las plaquetas al tejido subendotelial inicia el proceso de activación y cambio de forma.
- La transducción de la señal media la formación del trombo plaquetario.
- Varias condiciones heredadas y adquiridas ocasionan trastornos funcionales de las plaquetas.
- Su estudio provee información importante en disímiles contextos clínicos.

Las características de la hemostasia normal son las siguientes:

- Existe una estrecha interrelación entre varios componentes, con el propósito de preservar la sangre en su espacio y limitar su pérdida.
- Los componentes principales son el endotelio vascular, las plaquetas (número y función), los factores e inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis.
- Resulta muy importante la integridad de la pared vascular para sostener la normalidad.
- Ocurre sangrado o trombosis cuando se produce un desequilibrio en la hemostasia.
- Se expone el tejido conectivo subendotelial cuando se pierde la integridad del revestimiento de la pared vascular. Entonces, se favorece la adhesión, activación y agregación plaquetarias.
- También proveen las células endoteliales, el FvW (cofactor indispensable para la adhesión plaquetaria), la prostaciclina (para proteger el endotelio sano adyacente) y el AP-t (principal enzima fibrinolítica fisiológica).
- A las plaquetas se debe la plataforma basada en células para el proceso hemostático. Tienen características y funciones que las convierten en esenciales.
- Las plaquetas se adhieren y agregan a través de receptores específicos (a la colágena mediante la gp Ia/IIa, al FvW mediante gp Ib/IX-V y al fibrinógeno por intermedio de la gp IIb/IIIa).
- La prostaciclina y el óxido nítrico que secretan las células endoteliales normales adyacentes al sitio de injuria inhiben la agregación plaquetaria excesiva, que ocasionaría un trombo patológico.
- Además, las células endoteliales son fuente de heparanos, trombomodulina, inhibidor de la vía del factor tisular y activador del plasminógeno, que propician la anticoagulación.

Los aspectos relevantes de la llamada hemostasia primaria son:

- Primero ocurre vasoconstricción y adhesión plaquetaria.
- La reacción de liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas es iniciada con la adhesión.
- La interacción de las plaquetas entre sí deviene agregación e incremento del fenómeno de liberación.

- Los receptores glicoproteicos que están sobre la superficie plaquetaria (gp Ib/IX-V, IIb/IIIa) median la adhesión y la agregación.
- Después del daño, las plaquetas se unen al subendotelio mediante el FvW.
- El receptor plaquetario gp IIb/IIIa se une preferentemente al fibrinógeno (Fb), que es un cofactor esencial de la agregación.
- Las integrinas se denominan los antígenos de activación sobre la superficie plaquetaria (gp Ia/IIa para la colágena, Ib/IX-V para el FvW, IIb/IIIa para el Fb y selectina P para unir monocitos y neutrófilos).
- A las plaquetas se debe la plataforma celular que asegura la hemostasia.

Las plaquetas al formar agregados (mediados principalmente por el fibrinógeno) contribuyen a crear una barrera que limita la pérdida de sangre de los sitios de daño vascular (hemostasia primaria). Además, aceleran la velocidad de activación de las proteínas de la coagulación y los fosfolípidos sobre su superficie facilitan la generación de trombina y la formación de fibrina (hemostasia secundaria).

Hemostasia secundaria (coagulación)

La función plaquetaria, aun cuando sea eficiente, no es suficiente para detener una hemorragia. La coagulación es, en síntesis, la generación de trombina, con la consecuente conversión de fibrinógeno en fibrina. Las características principales de este proceso se numeran a continuación:

- Los sistemas extrínseco e intrínseco han identificado clásicamente la hemostasia.
- Se denomina *extrínseca* a la "vía del factor tisular", que tiene en el factor VII su piedra angular.
- El "contacto" activa la vía intrínseca propuesta por Davie y Fujikawa.
- Una serie de factores, definidos principalmente con números romanos, se activan en cascada; la mayoría de las reacciones ocurren en presencia de calcio.
- No participa el calcio en la llamada "fase contacto", hasta la activación del factor XI ni en el paso de fibrinógeno a fibrina.
- Los factores propios de la vía extrínseca son dos: VII y factor tisular.
- A partir del factor Xa la vía es común a los sistemas extrínseco e intrínseco.
- El papel de la trombina IIa es relevante en el proceso de la coagulación, dadas sus múltiples funciones.
- La actividad de la trombina es intensa, y no solo convierte al fibrinógeno en fibrina.
- Actualmente se reconoce el modelo celular (Maureen Hoffman) para explicar la coagulación in vivo, con sus tres fases (iniciación, amplificación y propagación) y una amplia madeja de interacciones.

La conversión de protrombina en trombina (enzima clave) se cataliza por el complejo de la protrombinasa (Xa-Va-calcio-fosfolípidos plaquetarios).

La coagulación ocurre a través de la acción de complejos enzimáticos, compuestos de una enzima vitamina K dependiente y un cofactor no enzimático, así como de un ensamblaje sobre las membranas fosfolípidicas aniónicas en un proceso calcio-dependiente. Cada complejo activa un sustrato vitamina K dependiente, que convierte el componente del complejo subsiguiente. Juntos, estos complejos generan una pequeña cantidad de trombina que amplifica su propia generación por activación de cofactores no enzimáticos y plaquetas, las cuales proveen una superficie aniónica sobre la cual se ensamblan los complejos. Los tres complejos enzimáticos involucrados en la generación de trombina son *tenasa extrínseca*, *tenasa intrínseca*, y *protrombinasa*. Aunque la tenasa extrínseca inicia la coagulación en la mayoría de las circunstancias, el sistema contacto (tenasa intrínseca) también desempeña un papel en algunas situaciones.

Tras el daño vascular o ruptura de la placa aterosclerótica, se expone a la sangre el factor tisular de fibroblastos y células musculares lisas. También los monocitos circulantes y micropartículas derivadas de estos (fragmentos pequeños de membrana) proveen factor tisular. Este es una proteína integral de membrana que deviene receptor para el factor VIIa, en presencia de calcio, y se forma el complejo tenasa extrínseca, que es un potente activador de los factores IX y X. Una vez activados, los factores IXa y Xa son componentes enzimáticos de la tenasa intrínseca y la protrombina, respectivamente.

El factor IXa se une al factor VIIIa (su cofactor) sobre superficies celulares aniónicas para formar el complejo tenasa intrínseca. El factor VIII circula en la sangre unido al FvW, y la encargada del clivaje es la trombina: libera al FvW y permite la formación del VIIIa. Las plaquetas activadas seleccionan sitios de unión para el factor VIIIa, y cuando esto ocurre el VIIIa se une al IXa, en presencia de calcio, para formar la tenasa que activa al factor X. Debido a que la tenasa intrínseca activa más rápidamente (50-100 veces) al factor X que la tenasa extrínseca, desempeña un papel crítico en la amplificación del factor Xa y subsecuente generación de trombina.

El factor Xa se une al factor Va (su cofactor) sobre las membranas fosfolípídicas aniónicas para formar el complejo protrombina. Las plaquetas activadas liberan factor V (parcialmente activado) de sus gránulos α , el cual puede desempeñar una función más importante en la hemostasia que su contraparte plasmática. Además, las plaquetas activadas seleccionan sitios específicos, sobre su superficie, para unir factor Va, y el factor Va sirve como receptor del Xa. Cuando el factor Xa está incorporado al complejo de la protrombina, se eleva su eficiencia catalítica (por 10^9 veces) en la activación de la protrombina. Al formarse la trombina, se liberan fragmentos 1,2, cuyos niveles plasmáticos constituyen un marcador de activación de la protrombina.

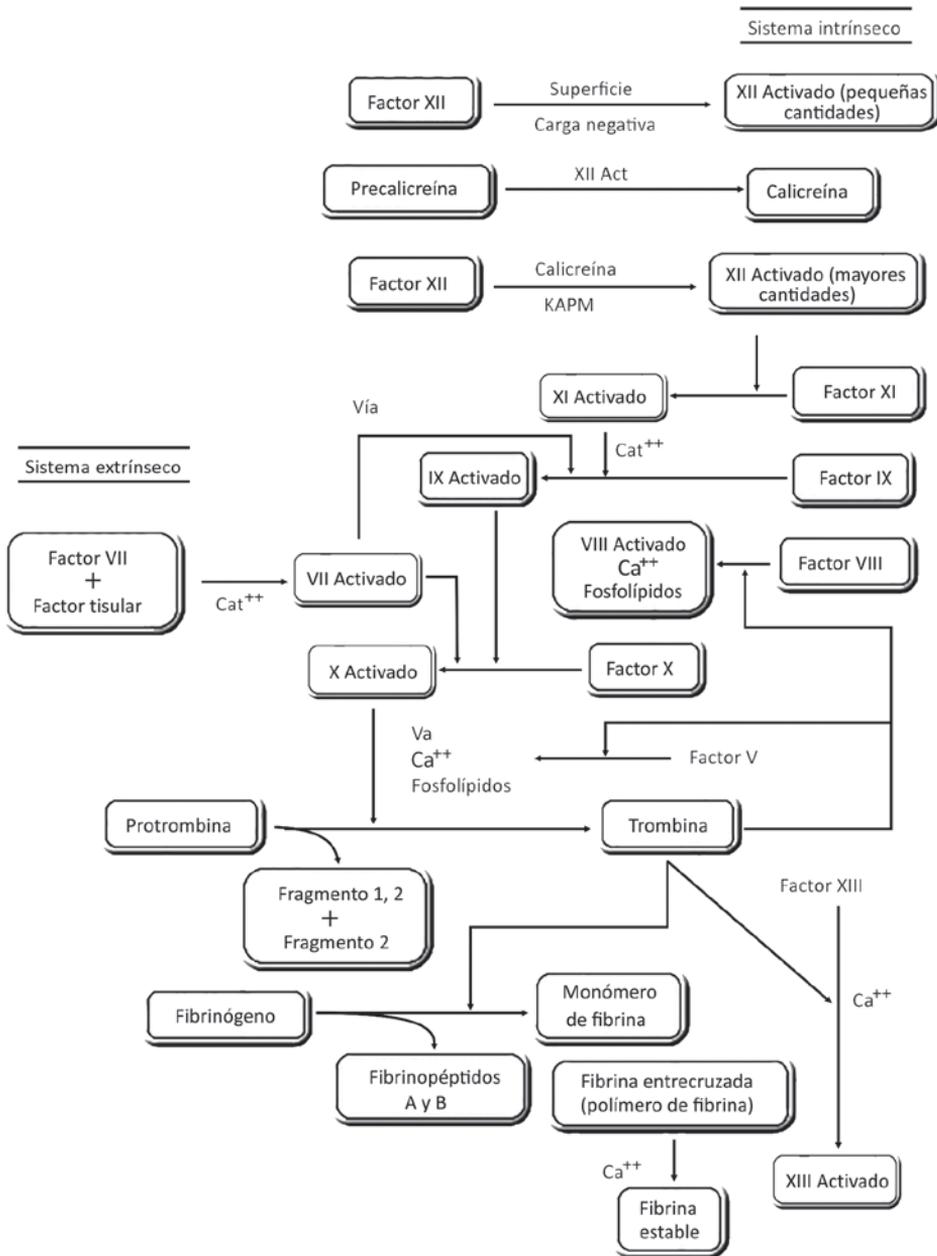
La trombina, efector final de la coagulación, convierte el fibrinógeno soluble (molécula dimérica en la que cada mitad está compuesta por tres cadenas polipeptídicas, $A\alpha$, $B\beta$ y γ) en fibrina insoluble, y ocurre la liberación de los fibrinopéptidos A y B, que proveen un índice de actividad de trombina. La fibrina es estabilizada por el factor XIII, que es activado por trombina en presencia de calcio. A continuación, se resumen las múltiples funciones de la trombina, enzima más importante del sistema:

- Transforma el fibrinógeno en fibrina (material insoluble).
- Retroalimenta, activando el factor VII, su propia formación (mecanismo autocatalítico).
- Origina un aumento de la actividad, como cofactores, de los factores V y VIII activados.
- Media la activación del factor XI y del factor XIII (estabilizador de la fibrina).
- Básicamente es agonista de las plaquetas y permite la exposición de receptores plaquetarios para el factor Va, que se une al Xa para aumentar la trombina.
- Al unirse a la trombomodulina sobre la superficie endotelial, inicia la activación de la proteína C (inhibidor natural de la coagulación) y activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI).
- Suprime la agregación plaquetaria al estimular la liberación de prostaciclina por células endoteliales normales adyacentes.
- Participa en los procesos de inflamación y cicatrización de las heridas después de formado el coágulo.

La activación por contacto provoca reacciones que involucran a los factores precalicreína, kininógeno de elevado peso molecular (KAPM) y XII. El factor XII, una vez activado (XIIa) activa al factor XI y lo convierte en XIa. No se debe ignorar la vía contacto porque los catéteres coronarios y otros dispositivos médicos en contacto con la sangre, tales como *stents* o válvulas mecánicas, pueden provocar la coagulación a través de este mecanismo (cambio conformacional del factor XII que le permite su activación). El factor XIIa convierte la precalicreína en calicreína en una reacción acelerada por el kininógeno de elevado peso molecular y, entonces, el factor XIIa y la calicreína activan más factor XII, y la coagulación se propaga por activación del factor XI. Además de su papel en la trombosis relacionada con dispositivos, la vía contacto puede contribuir a la estabilidad de trombos arteriales y venosos. El ADN y el ARN, liberados de células dañadas en

placas ateroscleróticas, pueden activar el factor XII (en modelos animales). Los pacientes con angina inestable tienen niveles plasmáticos incrementados de factor XIa, pero no está claro si estos muestran activación por factor XIIa o por trombina.

El proceso de la coagulación sanguínea se observa en la figura 109.5.



Leyenda: KAPM: Kininógeno de elevado peso molecular.

Fig. 109.5. Hemostasia secundaria en la coagulación sanguínea.

La visión moderna de la coagulación hace hincapié en el papel esencial de las células (modelo celular, diseñado por Maureane Hoffman y colaboradores, para explicar el proceso in vivo) como fuente de factor tisular (subendotelio, principalmente) y de fosfolípidos de superficie (plaquetas) para integrar los complejos enzimáticos. Incluye las fases de:

- **Iniciación:** Pérdida de la integridad vascular, células que portan factor tisular y factor VIIa, con activación de los factores IX y X, y generación de pequeñas cantidades de trombina, solo 1 %.
- **Amplificación:** Preparación del sistema, dependiente de membranas de plaquetas activadas y la interacción con las pequeñas cantidades de Xa y otros factores, así como la pequeña cantidad de trombina formada en la fase de iniciación, que resulta esencial al reclutar plaquetas y originar retroalimentación positiva del sistema al activar a los factores V, VIII y XI.
- **Propagación:** Sobre la superficie plaquetaria, que resulta, tras el ensamblaje del complejo IXa/VIIIa —conocido como Xasa o complejo de la protrombinasa— en producción de grandes cantidades de trombina, 99 % de la producción global). Entonces, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina para proteger el coágulo de la proteólisis.

La hemostasia depende de un balance dinámico entre la formación de fibrina (coagulación) y su degradación (fibrinólisis).

Relación entre hemostasia primaria y secundaria

Existe una íntima relación entre la hemostasia primaria y la secundaria, las que están estrechamente eslabonadas. Las plaquetas aportan la superficie indispensable sobre la cual se producen las reacciones bioquímicas que generan la enzima principal de la coagulación (trombina), que cataliza la transformación de fibrinógeno en fibrina, además de ser el agonista más potente de la secreción plaquetaria y cumplir disímiles funciones en el proceso hemostático. Las plaquetas, a su vez, secretan fibrinógeno y calcio, que devienen sustrato y cofactor necesarios para la generación de fibrina.

El fibrinógeno, además de ser el precursor de la fibrina, soporta la agregación plaquetaria, desempeñando una función dual en la formación del trombo. Estas acciones, así como la contribución a la viscosidad sanguínea, contribuyen a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular cuando existe asociación con niveles elevados de fibrinógeno.

La formación de trombina es una etapa crítica que amplifica las reacciones de la hemostasia primaria y también las que conducen a la formación de fibrina y estabilización del tapón plaquetario o, bajo condiciones patológicas, el trombo.

Los fosfolípidos plaquetarios, junto con iones calcio, factores IX y VIII activados, promueven la conversión de factor X a Xa y, además, participan en el proceso de conversión de protrombina en trombina, asociados con los factores X y V activados e iones calcio.

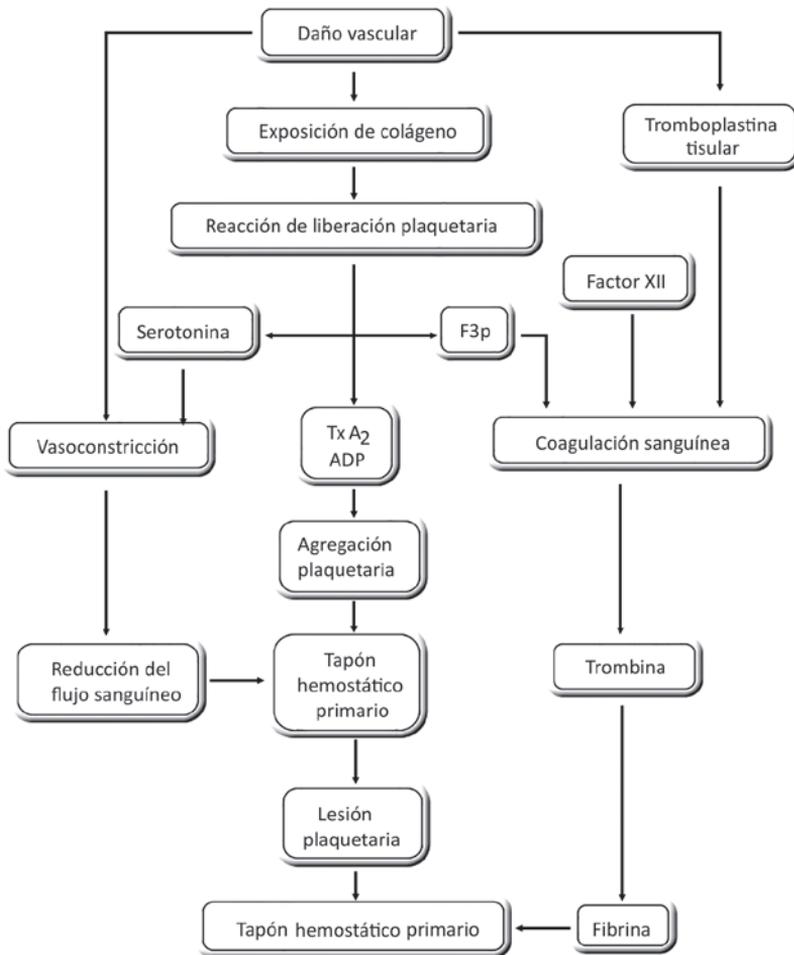
Son varias las proteínas de la coagulación que son halladas en las plaquetas o sobre estas, incluso los factores II, V, VIII, IX, XII y XIII. En la figura 109.6 se representa el mecanismo de la hemostasia normal.

Sistema fibrinolítico

Aunque están aparentemente opuestos, coagulación y fibrinólisis se relacionan de forma muy estrecha, pues forman y degradan fibrina. La fibrinólisis (disolución de coágulos) impide la obstrucción del flujo sanguíneo; se inicia con la activación del plasminógeno (mediante los activadores AP-t y AP-u), que se convierte en plasmina, la cual degrada la fibrina en fragmentos solubles. El sistema es regulado por los inactivadores IAP-1 (sintetizado por células

endoteliales) y IAP-2 (sintetizado por los monocitos y la placenta), que inhiben, respectivamente, a ambos activadores (AP-t y AP-u) y AP-u. El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina también modula la fibrinólisis (elimina residuos de lisina del extremo COOH terminal de las moléculas de fibrina e impide la unión del AP-t y el plasminógeno sobre la malla de fibrina) y establece un puente con el sistema de coagulación (al ser activado por trombina). Existen polimorfismos genéticos que propician la síntesis de formas más estables de inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, con la consecuente susceptibilidad a la trombosis. La α_2 antiplasmina se une y neutraliza directamente a la plasmina que no está unida a la fibrina, lo que evita que el potente efecto de la plasmina se generalice y ocasione una hiperfibrinólisis secundaria.

El daño en la activación del sistema fibrinolítico causa trombosis, mientras que su activación excesiva conduce a sangrado.



Leyenda: TxA2: Tromboxano A2. F3p: Factor 3 plaquetario. ADP: Adenosindifosfato.
Fig. 109.6. Mecanismos de la hemostasia normal. Funciones de la trombina.

Control fisiológico de la coagulación

Si el proceso de amplificación biológica de la coagulación no es controlado puede suceder la formación de múltiples trombos e incluso la muerte.

La formación del coágulo se limita en condiciones normales al sitio dañado, durante el tiempo necesario, y luego ocurre la disolución de este y la reparación tisular. El inicio, crecimiento y mantenimiento del coágulo están regulados, temporal y espacialmente.

La depuración de los factores activados comprende la dispersión, por el flujo sanguíneo, de cualquier factor activado no incorporado a los agregados plaquetarios y el coágulo en formación, así como la depuración hepática (p. ej., factores VII, IX y X) o a cargo del sistema mononuclear fagocítico (p. ej., fibrina y factor tisular).

El factor VII inactivo (cimógeno), más abundante y menos procoagulante que el VIIa, es uno de los mecanismos de regulación. El factor VII compite ventajosamente con el VIIa por las localizaciones del factor tisular cuando es escasa la cantidad expuesta de este.

La inactivación de los factores activados se lleva a cabo por los llamados inhibidores naturales de la coagulación.

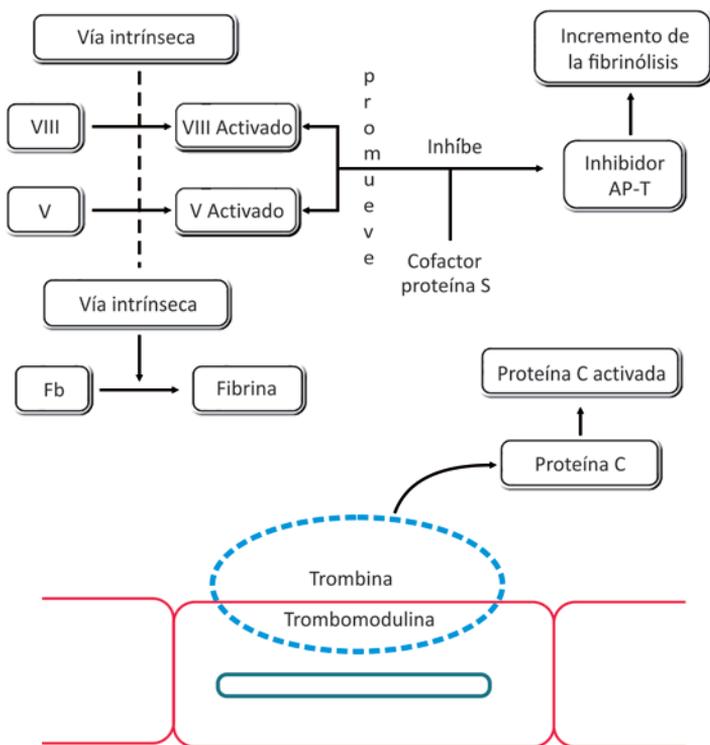
La antitrombina, producida en el hígado, además de su acción anticoagulante (principal inhibidor de la trombina) quizás tiene un efecto antiinflamatorio. Por sí misma actúa de manera muy lenta; pero al unirse a la heparina (sulfato de heparán, de paredes de vasos sanguíneos, como fuente natural) incrementa significativamente su nivel de actividad. La antitrombina también inhibe los factores IX, X, XI y XII activados, así como la calicreína y la plasmina. Los factores activados de la coagulación vitamina K dependientes, excepto el VII, son inhibidos por la antitrombina (VII, IX y X). La actividad biológica principal de la antitrombina es el efecto neutralizante de la trombina y el factor Xa.

La proteína C activada (PCA), que es una glicoproteína producida en el hígado, vitamina K dependiente y su cofactor (proteína S), también con síntesis hepática y vitamina K dependiente, forman una segunda línea de defensa. La trombina se une a la molécula de trombomodulina asociada a la membrana de la célula endotelial, y este complejo convierte la proteína C a su forma activa, PCA. Además, el complejo trombina-trombomodulina acelera la conversión del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina. La PCA inhibe a los factores Va y VIIIa por clivaje proteolítico (Véase fig. 109.7), y enlentece el proceso de la coagulación. Las células endoteliales, principalmente de vasos sanguíneos grandes, expresan un receptor endotelial de proteína C, que incrementa la activación de proteína C en la superficie celular. La proteína C activada tiene, además, efectos antiinflamatorios sobre las células mononucleares y los granulocitos. Los niveles de trombina requeridos para la activación de la proteína C en presencia de trombomodulina son muy inferiores a los necesarios para expresar su actividad procoagulante.

Un tercer mecanismo inhibitorio está constituido por el inhibidor de la vía del factor tisular. Se incrementa en el tercer trimestre del embarazo con la administración de heparina, el tratamiento trombolítico y en la enfermedad isquémica coronaria.

Otros inhibidores comprenden el cofactor II de la heparina (inhibe la trombina y su actividad se incrementa con heparina); α_2 macroglobulina (forma complejo con varias enzimas proteolíticas como trombina, calicreína y plasmina, inhibiendo sus actividades); α_1 antitripsina (débil inhibidor de la trombina y factores X y XI activados, con acciones anticalicreína y KAPM, y mínima inhibición de la plasmina); inhibidor de C1 (principal inactivador de calicreína y factor XIIa; además inhibe al XIa y la plasmina); proteína Z e inhibidor de proteasa dependiente de esta. La proteína Z es una proteína dependiente de vitamina K que, de conjunto con el inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z, inhibe al factor Xa, atenuando la coagulación.

Entre los mecanismos regulatorios se encuentran los mecanismos de retroalimentación por la trombina (positivos y negativos).



Leyenda: Fb: Fibrinógeno. AP-T: Activador tisular de plasminógeno.

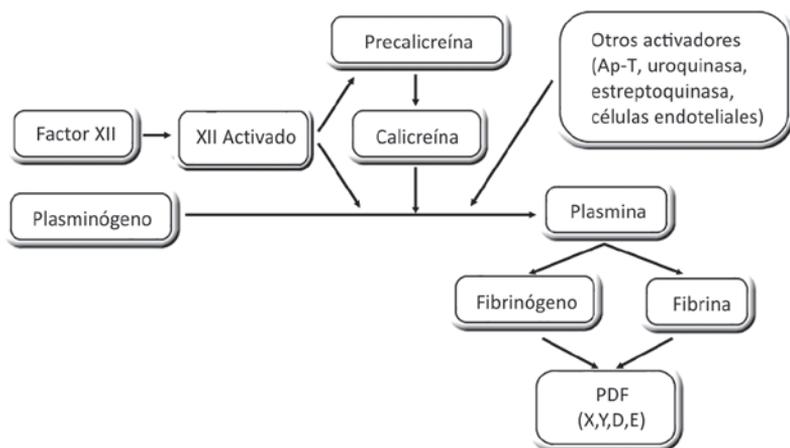
Fig. 109.7. Inhibición de los factores Va y VIIIa por la proteína C reactiva (PCR).

El endotelio sano inhibe la adhesividad y la activación plaquetarias. Además, produce prostaglandina I_2 , que tiene efectos vasodilatadores y antiagregante plaquetario. El glicocálix contiene los glicosaminoglicanos heparán y dermatán sulfato, que catalizan la inactivación de proteasas de la coagulación por antitrombina y cofactor II heparina, respectivamente, lo que unido a la síntesis y expresión de trombomodulina le confiere propiedades anticoagulantes. El endotelio, a su vez, tiene propiedades profibrinolíticas (síntesis y expresión de AP-t).

La fibrinólisis consiste en la conversión del plasminógeno (proenzima de origen hepático, glicoproteína serínproteasa β globulina) en plasmina (enzima proteolítica clave), por diferentes activadores (AP-t, AP-u, activación intrínseca por factores de la fase contacto —XII, XIII, calicreína y KAPM—, otros), y su consecuente acción sobre el fibrinógeno y la fibrina, que devienen productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF/f), con acciones antipolimerizantes de la fibrina (fragmentos X, Y) y antiagregantes de las plaquetas (fragmentos D y E, que se adhieren a la glicoproteína de la membrana plaquetaria y no actúan como sustrato de la trombina). En casos de elevación desmedida de los fragmentos X, Y, estos se colocan como sustrato en lugar del fibrinógeno para la acción de la trombina y, de esta manera la inhiben; son, por tanto, antitrombóticos. La activación inicial de la fibrinólisis (necesaria para el aclaramiento de fibrina de la circulación y los órganos), por acción del activador de plasminógeno (AP), es seguida por la liberación a la sangre del inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1), a partir de plaquetas, células endoteliales y leucocitos polimorfonucleares, e inhibición del proceso fibrinolítico. La vía fibrinolítica se representa en la figura 109.8. El AP-t (principal activador del plasminógeno) es liberado por células endoteliales normales, adyacentes al sitio de lesión. Los niveles plasmáticos de plasminógeno se elevan en infecciones bacterianas agu-

das, condiciones inflamatorias, tromboflebitis, cirugía, infarto miocárdico agudo, embarazo y uso prolongado de anticonceptivos orales, mientras que disminuyen durante la coagulación intravascular diseminada (CID) y la disfunción o cirrosis hepática. La plasmina, si encuentra sustrato, hidroliza fibrina y si no lo encuentra, es inactivada.

El sistema hemostático está regulado con gran exactitud, de manera que solo una mínima cantidad de cada enzima de la coagulación se convierte en su forma activa y el tapón hemostático no se propaga fisiológicamente más allá del sitio de lesión.



Leyenda: PDF: Productor. AP-T: Activador tisular de plasminógeno.

Fig. 109.8. Vía fibrinolítica en el proceso de la coagulación.

Estudios de laboratorio

En el último siglo se han desarrollado numerosas técnicas para explorar casi la totalidad del sistema y establecer diagnósticos con elevada precisión que orientan la terapéutica hemostática (antiplaquetaria, anticoagulante, fibrinolítica, sustitutiva), con resultados alentadores e inmediatos en la mayoría de los casos.

A modo de resumen didáctico se exponen los componentes básicos del coagulograma de la forma siguiente:

- Controlar el tiempo de sangrado (Ivy).
- Observar si aparecen o no petequias en la “prueba del lazo” o torniquete.
- Analizar la retracción del coágulo.
- Garantizar un adecuado y confiable recuento de plaquetas.
- Utilizar el tiempo de protrombina para medir la fase extrínseca o de iniciación de la coagulación.
- La fase intrínseca se mide, básicamente, con el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa).
- Se debe observar rigurosamente la protrombina residual.
- Son útiles la generación y el tiempo de trombina.
- Se debe realizar determinación de fibrinógeno, otros factores o inhibidores según la clínica.
- Se analizará el anticoagulante lúpico, si se sospecha su presencia.
- Medir la eficacia de la fibrinólisis cuando se justifique (tiempo de lisis de coágulos de sangre total diluida y del coágulo de euglobinas tras la precipitación con calcio; complejos solubles; PDF; dímeros D; estudio del plasminógeno antigénico, funcional o ambos; determinación de α_2 antiplasmina, AP-t y PAI-1).

- Se realizarán análisis especiales ante evidencias de trombopatía, trombofilia o coagulación intravascular diseminada.

Al no existir prácticamente enfermedad o procedimiento, sea médico o quirúrgico, que no tenga relación con la fisiología de la coagulación, vale conocer las características principales de la hemostasia y profundizar al respecto, sobre todo en el desempeño en las unidades de atención al paciente en estado crítico. La sangre es, como la virtud, patrimonio esencial del ser humano, y debe ser especialmente considerada en la praxis de la medicina.

Bibliografía

- Aparicio Suárez, J. L. (2006). Fisiología de la coagulación. *En: Caballero López, A. (ed.) Terapia Intensiva*. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Broos, K., Feys, H. B., de Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., and Deckmin, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*, 25. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X11000221>
- Esmon, C. and Esmon, N. (2013). Regulatory mechanisms in hemostasis. *En: Goldman, J. (ed.) Hematology: basic principles and practice*. Philadelphia: Elsevier.
- García-Chávez, J., Carrillo-Esper, R. y Majluf-Cruz, A. (2007). Fisiología del sistema de coagulación. *Gaceta Médica de México*, 143. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gms071c.pdf>
- Hoffman, M. (2003). A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*, 17. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S0268960X03900002/1-s2.0-S0268960X03900002-main.pdf?_tid=ea06876-54fe-11e7-9a24-00000aacb360&acdnc=1497884129_ed2699b638eab21a024208f177db5b7b
- Ito, T. & Maruyama, I. (2011). Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04319.x/pdf>
- Izaguirre Ávila, R. (2005). Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Archivos de Cardiología de México*, 75. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v75s3/v75s3a16.pdf>
- Manly, D. A., Boles, J. and Mackman, N. (2011). Role of tissue factor in venous thrombosis. *Annual Review of Physiology*, 73. Recuperado de: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-042210-121137>
- Mann, K. G. (2011). Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation*, 124. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/124/2/225.full.pdf?download=true>
- Nieswandt, B., Pleines, I. and Bender, M. (2011). Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04361.x/pdf>
- Roberts, H. R., Monroe, D. M. and Escobar, M. A. (2004). Current Concepts of Hemostasis Implications for Therapy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 100. Recuperado de: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.aspx?url=/data/journals/jasa/931201/0000542-200403000-00036.pdf>
- Schaller, J. and Gerber, S. S. (2011). The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68. Recuperado de: http://download.springer.com/static/pdf/318/art%253A10.1007%252Fs00018-010-0566-5.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2F00018-010-0566-5&token2=exp=1497900246~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F318%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00018-010-0566-5.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs00018-010-0566-5*~hmac=719620f856d2a5fad4efd09764eddf32e3ea8eb079bd10e4b13f229dd211b03
- Van Hinsbergh, V. W. (2012). Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*, 34. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233666/pdf/281_2011_Article_285.pdf
- Weitz, J. I. (2012). Overview of hemostasis and thrombosis. *En: Goldman, J. (ed.) Hematology: basic principles and practice*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Recuperado de: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38310073/download_3.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53U-L3A&Expires=1497890532&Signature=SWiuNWlJq6KAF%2BoejfnlUPpEp8%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DOVERVIEW_OF_HEMOSTASIS_AND_THROMBOSIS.pdf

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE GRAVE

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

Los trastornos de la coagulación son variados, multicausales, con fisiopatología en ocasiones no bien comprendida, contrastantes, complejos, de amplio espectro clínico y analítico, con evolución impredecible y letales de forma potencial; los trastornos de la hemostasia son los más reportados en los enfermos en estado crítico. Sin el conocimiento de los aspectos esenciales de la fisiología de la hemostasia y la biopatología de las desviaciones conducentes a situaciones clínicas graves, no serán correctamente diagnosticados e interpretados, como tampoco bien manejados.

En las unidades de atención al grave estos trastornos no son tan infrecuentes como en ocasiones se piensa, sino que muchas veces son pasados por alto, unos por no tener una implicación clínica importante en la gravedad del enfermo y otros aun con extrema gravedad, por estar imbricados en el “entramado” cortejo sintomático de los enfermos en estado crítico.

Las coagulopatías en el paciente en estado crítico se resumen a continuación:

- Consumo anormal de factores de la coagulación y las plaquetas:
 - Coagulación intravascular diseminada (CID).
 - Síndrome hemolítico urémico.
 - Púrpura trombocitopénica trombótica.
 - Fibrinogenólisis y fibrinólisis primaria.
- Alteraciones de los factores de la coagulación:
 - Deficiencia de vitamina K.
 - Nutricionales.
 - Hepatopatías.
 - Congénitas.
- Anomalías plaquetarias:
 - Cuantitativas.
 - Cualitativas.
- Secundarias a tratamientos:
 - Anticoagulantes orales.
 - Heparinas.
 - Fibrinolíticos.

Desde el prisma de la praxis, tiene gran notoriedad en unidades de atención a pacientes en estado crítico, la coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia de origen variado, las microangiopatías trombóticas, la hemofilia y las disfunciones orgánicas, entre otras, las que se analizarán en síntesis en este capítulo.

Coagulación intravascular diseminada

Es un síndrome bastante común, en el que existe ruptura del equilibrio hemostático por activación progresiva, sistémica y desmedida de los sistemas de la coagulación, predominantemente, y la fibrinólisis, provocado por una amplia gama de estímulos y caracterizado por la ocurrencia simultánea de trombosis microvascular muy diseminada que deviene isquemia y génesis de insuficiencia múltiple de órganos.

Definición

En el 2001, el Subcomité de Coagulación Intravascular Diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia consensuó la esencia de este grave trastorno:

“CID es un síndrome adquirido, caracterizado por la activación intravascular de la coagulación, sin una localización específica y originada por múltiples causas. Este puede ser generado por y, a su vez causar, daño de la microvasculatura, que, cuando es suficientemente grave, puede producir disfunción orgánica”.

Las investigaciones apuntan hacia un trastorno trombohemorrágico sistémico, con acción conjunta y global de las enzimas clave de la coagulación (trombina) y la fibrinólisis (plasmina), asociado a situaciones clínicas casi siempre bien definidas y con evidencias de laboratorio de activación (procoagulante y fibrinolítica), consumo (plaquetas, factores e inhibidores) y daño o insuficiencia de órganos (clínica y bioquímica). La coagulación intravascular diseminada no es una enfermedad en sí misma; es una complicación de otros procesos patológicos, un mecanismo intermediario de enfermedad. Son disímiles las afecciones, incluidas las infecciosas, inflamatorias y malignas, que pueden conducir a la activación sistémica de la coagulación con sus nefastas consecuencias.

Etiología y epidemiología

Los trastornos clínicos y las circunstancias más asociados con la coagulación intravascular diseminada se muestran en la tabla 110.1.

De una manera muy didáctica se analizarán a continuación las diferentes causas enunciadas:

Coagulación intravascular diseminada aguda. Sus causas son la infección; trauma tisular (encefálico, quemaduras, cirugía, etc.); y accidentes obstétricos. Las formas isquémicas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sostenida en sepsis y trauma tienen elevada mortalidad.

Coagulación intravascular diseminada crónica. Se deben fundamentalmente al cáncer (neoplasias que sobreexpresan factor tisular, inducen su expresión a nivel de monocitos o producen sustancias procoagulantes que activan directamente al factor X), la retención de feto muerto y los trastornos mieloproliferativos. Una coagulación intravascular diseminada crónica puede presentarse, además, por hepatopatía, colagenosis (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) y nefropatía (síndrome urémico hemolítico [SUH], GNF).

Coagulación intravascular diseminada localizada. Se genera en el hemangioma gigante (síndrome de Kasabach Merrit) y el aneurisma de la aorta abdominal. Algunos casos de coagulación intravascular diseminada localizada se deben a la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico y la telangiectasia hemorrágica hereditaria. También se puede aparecer coagulación intravascular diseminada en casos de rechazo agudo de un trasplante.

En pacientes con sepsis grave se puede originar una activación conjunta de los procesos de la coagulación e inflamatorios, que son desencadenantes de trombosis microvascular e insufi-

ciencia multiorgánica. En el estudio de los fallecidos resaltan como hallazgos principales el sangrado difuso, la necrosis hemorrágica tisular, los microtrombos en pequeños vasos sanguíneos, los trombos en arterias y venas de mediano y gran tamaño. En modelos animales se halla, además, deposición de fibrina en varios órganos, tales como riñones, pulmones, hígado y cerebro. Isquemia y necrosis son, invariablemente, el resultado de la deposición de fibrina en vasos de pequeño y mediano calibres.

Tabla 110.1. Causas de la coagulación intravascular diseminada

<p><i>Infecciones:</i></p> <p><i>Bacterias gramnegativas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Meningococo Enterobacterias Salmonellas Haemophilus Pseudomonas <p><i>Bacterias grampositivas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Neumococo Estafilococo Estreptococo Anaerobios Micobacterias <p><i>Hongos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aspergillus Histoplasma Candida Fiebre de “las montañas rocosas” Virus <p><i>Protozoos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Malaria <p><i>Neoplasias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos Leucemias: promielocítica, mieloide Adenocarcinoma Linfomas <p><i>Enfermedades vasculares:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aneurisma de la aorta Hemangioma gigante Tumor vascular Teleangiectasias Infarto agudo de miocardio Tumores intracardiacos Balón de contrapulsación Vasculitis <p><i>Obstétricas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Embolismo amniótico <i>Abruptio placentae</i> A. séptico Ruptura uterina Feto muerto retenido Toxemia gravídica Mola hidatidiforme 	<p><i>Reacciones transfusionales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hemólisis postransfusional Transfusión masiva <p><i>Cirugía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular Trasplante hepático <p><i>Venenos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Serpientes Insectos <p><i>Traumatismos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Craneoencefálico <i>Crush injury</i> Quemados Hipertermia Golpe de calor Hipotermia Asfixia e hipoxia Rabdomiólisis Embolia grasa <p><i>Shock:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Séptico Hemorrágico <p><i>Distrés respiratorio congénito:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Déficit AT-III Déficit de proteína C Hiperlipoproteinemia tipos II y IV <p><i>Drogas terapéuticas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrinolíticos Trombocitopenia asociada a heparina Concentrados de factores (IX-IXa) Emulsiones lipídicas <p><i>Miscelánea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Amiloidosis Enteritis inflamatorias Sarcoidosis Anafilaxia Pancreatitis <p><i>Hepatopatías:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatitis fulminante Cirrosis Obstrucción biliar Síndrome de Reye
---	--

La coagulación intravascular diseminada se comporta como predictor independiente del fallo orgánico y la mortalidad. La gravedad de la coagulopatía está directamente relacionada

con los decesos y la trombocitopenia, en particular, un factor de riesgo de sangrado (2-4 veces superior) y un predictor independiente de mortalidad (4-6 veces superior, si persiste la trombocitopenia durante más de 4 días en la Unidad de Cuidados Intensivos o hay reducción del 50 % del recuento de plaquetas durante la estadía). La prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina [TP] y tiempo de tromboplastina parcial activada [TPTa]), superior a 1,5 veces el control, se asocia con un riesgo incrementado de sangrado y mortalidad en pacientes en estado crítico.

Siempre existe un trastorno subyacente que ocasiona la coagulación intravascular diseminada. Como se muestra en la tabla 110.1, entre los más comunes están la sepsis (infección grave), el trauma, las quemaduras, el golpe de calor, la malignidad (tumores sólidos, leucemias agudas), las calamidades obstétricas (embolismo de líquido amniótico, *abruptio placentae*, síndrome HELLP, entre otros), las anomalías vasculares (síndrome de Kasabach-Merritt, otras malformaciones vasculares, aneurisma aórtico), reacciones alérgicas graves o tóxicas, reacciones inmunológicas graves (p. ej., reacción transfusional).

Biopatología

En la coagulación intravascular diseminada, la trombina deviene gran “coagulador”, con trombosis microvascular, enlentecimiento del flujo circulatorio, isquemia e insuficiencia orgánica; mientras que la plasmina se convierte en notorio “digestor”, causante de fibrinólisis sistémica. El consumo de factores de la coagulación y las plaquetas, junto a la hiperfibrinólisis, explica la hemorragia. El descenso de los inhibidores naturales de la coagulación, al consumirse en el proceso, contribuye a los fenómenos tromboticos. Se altera, por tanto, la dinámica fisiológica de la hemostasia y es característica la tendencia trombohemorrágica. En la figura 110.1 se resumen aspectos esenciales de la coagulación intravascular diseminada.

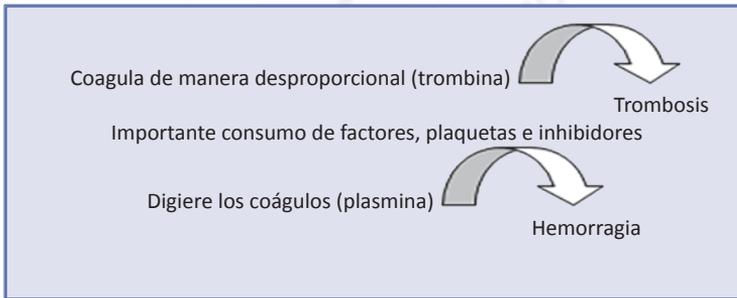


Fig. 110.1. Síntesis de la coagulación intravascular diseminada

La generación de trombina y fibrina es, fundamentalmente, mediante la llamada vía extrínseca de la coagulación (factor VII-factor tisular). El factor tisular es una proteína de 4,5 kD unida a la membrana que se manifiesta de forma constitutiva sobre las células de tejidos que no están en contacto con la sangre, como la capa adventicia de vasos sanguíneos grandes. Los tejidos subcutáneos también contienen significativa cantidad de factor tisular. Cuando este se expresa sobre la superficie de las células, interactúa con el factor VII, tanto cimógeno como su forma activada. Entonces el complejo factor tisular-VIIa cataliza la activación de los factores IX y X. Los factores IXa y Xa incrementan la activación de los factores X y la protrombina, respectivamente. Debe destacarse la existencia de factor tisular inducible por citocinas, proteína C reactiva y productos terminales de la glicosilación, en células en contacto con la circulación sanguínea, tales como los monocitos y los macrófagos. Las interacciones célula-célula (p. ej., monocitos con

plaquetas y granulocitos) incrementan la expresión de factor tisular en monocitos y estimulan la producción de IL-1b, IL-8, MCP-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los estudios in vivo sugieren que la IL-6 es el mediador dominante de la expresión del factor tisular sobre las células mononucleares.

La expresión incrementada del factor tisular en monocitos y el aumento de actividad procoagulante han sido demostrados en la coagulación intravascular diseminada asociada con sepsis, cáncer o enfermedad coronaria. En paciente con trauma, cirugía extensa, daño cerebral o quemaduras es probable que el factor tisular, establecido en el sitio del daño, sea la fuente primaria de material procoagulante.

El papel de la vía intrínseca (sistema contacto) es incierto. Las sustancias cargadas negativamente, como fosfolípidos, polifosfatos y glicosaminoglicanos son activadores potenciales de esta vía que, aunque no parece contribuir a la coagulación intravascular diseminada, puede ser importante en mecanismos proinflamatorios relacionados con la permeabilidad y proliferación vascular, e incremento de la fibrinólisis.

Las citocinas interactúan con determinados receptores celulares e inducen, mediante señalizaciones, la expresión del factor tisular y otros componentes proinflamatorios vía complejo NFkB, mientras que las endotoxinas de bacterias gramnegativo, a través de interacciones celulares, también inducen señales que culminan en la activación NFkB e inician la expresión de citocinas proinflamatorias y factor tisular. De manera similar, las exotoxinas de bacterias grampositivas pueden inducir la expresión de citocinas proinflamatorias. La producción de citocinas, inducida por factor Xa, puede ser un mecanismo que provoque coagulación intravascular diseminada.

La gravedad y duración de los procesos consuntivos son principalmente determinadas por la potencia de los desencadenantes y la capacidad de los mecanismos inhibitorios. En la coagulación intravascular diseminada están disminuidos los niveles de antitrombina, uno de los más importantes inhibidores, debido a la reducción de la síntesis, el aumento del aclaramiento mediante la formación de complejos antitrombina-proteasa, la degradación por elastasa de neutrófilos y el efecto de las citocinas que pueden dañar la síntesis de proteoglicanos en la pared vascular, por lo cual disminuyen la disponibilidad de sulfato de heparina (necesario para potenciar la actividad de la antitrombina). La antitrombina, además de su acción anticoagulante quizás tiene un efecto antiinflamatorio.

La proteína C activada (PCA) y su cofactor (proteína S) forman una segunda línea de defensa. La trombina se une a la molécula de trombomodulina asociada a la membrana de la célula endotelial, y este complejo convierte la proteína C a su forma activa, proteína C activada. Además, el complejo trombina-trombomodulina acelera la conversión del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina. La proteína C activada inhibe los factores Va y VIIIa por clivaje proteolítico, y enlentece el proceso de la coagulación. Las células endoteliales, principalmente de vasos sanguíneos grandes, expresan un receptor endotelial de proteína C, que incrementa la activación de esta en la superficie celular. La proteína C activada tiene además efectos antiinflamatorios sobre células mononucleares y granulocitos. Defectos en el mecanismo de esta proteína aumentan la vulnerabilidad a reacciones inflamatorias y coagulación intravascular diseminada. Los niveles reducidos de proteínas C y S están asociados con mayor mortalidad. En situaciones asociadas con coagulación intravascular diseminada e inflamación sistémica, el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 pueden disminuir de manera significativa la regulación de la expresión de trombomodulina.

Un tercer mecanismo inhibitorio está constituido por el inhibidor de la vía del factor tisular. Estudios clínicos en pacientes sépticos no han sido concluyentes de su importancia, porque en su mayoría, los niveles de la vía del factor tisular no están disminuidos, comparados con individuos sanos.

En la sepsis, una causa significativa de coagulación intravascular diseminada, aumentan los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, que producen subregulación de la síntesis de trombomodulina por las células endoteliales, con disminución de la acción de las proteínas C y S.

Además, se incrementa la proteína de unión a C4b, que propicia la unión de la forma libre de la proteína S, inhibiéndose este cofactor. Las endotoxinas inhiben la síntesis de glicosaminoglicanos en células endoteliales y reducen el potencial de la antitrombina III para inhibir las proteasas de la coagulación.

En general, la presencia de niveles plasmáticos y funcionamiento normales de los inhibidores parecen ser importantes en la defensa contra la coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, no existe fuerte asociación en los seres humanos entre la deficiencia de inhibidores y el desarrollo de esta enfermedad.

La activación inicial de la fibrinólisis (necesaria para el aclaramiento de fibrina de la circulación y los órganos) por acción del activador de plasminógeno (AP), es seguida por la liberación a la sangre del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés), a partir de plaquetas, células endoteliales y leucocitos polimorfonucleares, e inhibición del proceso fibrinolítico, lo que favorece una nueva situación procoagulante. Factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 disminuyen el AP-t e incrementan la producción de PAI-1. El factor de necrosis tumoral alfa además aumenta la producción de AP-u en las células endoteliales. El activador del plasminógeno 1 es una proteína de fase aguda, por tanto, concentraciones más altas en plasma pueden ser un marcador de enfermedad más que un factor causal. En el *shock* séptico se elevan de forma notoria estos activadores y se consideran altamente predictivos de pobre evolución.

Aunque la fibrinólisis puede ser activada desde el inicio de la coagulación intravascular diseminada (p. ej., inducción por sepsis), es inhibida en el momento de máxima activación de la coagulación, dada la activación del PAI-1 (el factor de necrosis tumoral alfa incrementa el activador del plasminógeno 1), lo que provoca un desbalance entre la generación excesiva de fibrina e inadecuada degradación de esta, con la consecuente tendencia trombótica.

La plasmina, además de su función fibrinolítica, activa el complemento (C1, C3) y provoca la lisis celular (C8, C9) de hematíes (con liberación de ADP y fosfolípidos de membrana) y plaquetas (con liberación de factor 3 plaquetario, de acción procoagulante, y acentuación de la trombocitopenia). Los productos de degradación de la fibrina interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina (fragmentos X, Y) y favorecen la hemorragia, o muestran alta afinidad por la membrana plaquetaria (fragmentos D, E), y causan su disfunción.

Varios son los factores que propician la hemorragia en los pacientes con coagulación intravascular diseminada: trombocitopenia, depleción o consumo de factores de la coagulación, fibrinólisis secundaria, efecto inhibitorio de los productos de degradación de la fibrina (PDF), efecto dilucional de las transfusiones, entre otros.

La patogénesis de la coagulación intravascular diseminada es muy compleja y está centrada en el incremento de la generación de trombina in vivo; los factores contribuyentes son la sobreexpresión del factor tisular, la función subóptima de los sistemas anticoagulantes, la desregulación de la fibrinólisis y el aumento en la disponibilidad de fosfolípidos aniónicos.

Los elementos que más se depletan son las plaquetas, el fibrinógeno y los factores V y XIII. Son comunes la trombocitopenia (por consumo en el proceso, al depositarse junto a la fibrina, o disminución de la producción, como ocurre en la infección generalizada) y la hipofibrinogenemia.

Algunos autores consideran la coagulación intravascular diseminada como una manifestación del síndrome de fallo pluriparenquimatoso y otros definen tres periodos en su evolución biológica: hipercoagulabilidad de intensidad progresiva, asociada a estasis vascular con adhesión plaquetaria y activación procoagulante (I); aparición del síndrome hemorrágico, además de la persistencia de fuerte actividad tromboplástica (II), e intensificación del síndrome hemorrágico (III), por el consumo de factores en el segundo periodo y la fibrinólisis reaccional o secundaria, inducida por los numerosos depósitos de fibrina diseminados, que pueden producir hemorragias

“cataclísmicas”. A continuación, se sintetizan los eventos fisiopatológicos de la coagulación intravascular diseminada:

- El factor tisular y otros procoagulantes son liberados en exceso, inducidos principalmente por interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral, de manera que ocurre un desequilibrio entre activación e inhibición del sistema de la coagulación y se incrementa la generación de trombina (en exceso y sin control). Una vez liberados los procoagulantes inducen daño tisular.
- Se activa, además de la vía extrínseca, la llamada fase contacto de la coagulación (vía intrínseca). La referida activación desproporcionada de la coagulación causa daño endotelial.
- Ocurre falla del sistema reticuloendotelial. Por lo anterior, es menor el aclaramiento de los factores activados y los productos de degradación.
- La coagulación intravascular diseminada está asociada casi siempre a sepsis en pacientes en estado crítico (infección bacteriana sistémica, en un rango de *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*).
- Tiene como mediador un patrón molecular asociado al patógeno, que genera una respuesta inflamatoria en el huésped mediante señales a receptores específicos.
- Como consecuencia de la señalización intracelular, ocurre la síntesis de varias proteínas, incluidas las citocinas proinflamatorias. Las proteínas sintetizadas provocan cambios hemostáticos que conducen a la sobreexpresión del factor tisular, que tiene un papel crítico en este proceso patológico.
- Ordinariamente, en la septicemia (causada por meningococos, etc.) existe relación entre el nivel de factor tisular sobre los monocitos y la sobrevida de los pacientes (valor predictivo).
- Puede hallarse gran cantidad de factor tisular en las micropartículas circulantes derivadas de monocitos, en la sepsis causada por meningococo, por ejemplo.
- El incremento de la regulación del factor tisular activa la coagulación, y conduce a una amplia deposición de fibrina intravascular sistémica y trombosis microvascular, que deviene disfunción multiorgánica.
- Los anticoagulantes fisiológicos disminuyen al consumirse en el proceso de inhibición de los factores activados. La reducción de la proteína C activada, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular favorecen la tendencia trombótica, mientras que el consumo de factores de la coagulación y las plaquetas, de conjunto con las alteraciones de la fibrinólisis, explica la tendencia hemorrágica.

Cuadro clínico

Se comprueban manifestaciones determinadas por la enfermedad o condición subyacente y las hemorragias, trombosis o ambas. En la coagulación intravascular diseminada aguda, el paciente suele sangrar por múltiples sitios (no relacionados), presenta evidencias trombóticas (cianosis distal, gangrena, insuficiencia orgánica) o ambas manifestaciones, mientras que en la coagulación intravascular diseminada crónica o de bajo grado, el sangrado es subagudo y la trombosis difusa.

Desde el punto de vista clínico, los eventos trombóticos oclusivos ocurren primero como resultado de microtrombos de fibrina o plaquetas, que obstruyen la microcirculación de los órganos, y causan hipoperfusión, isquemia, infarto y necrosis. El proceso se disemina y todos los órganos son vulnerables. Entre los órganos más involucrados con microtrombos difusos están los pulmones y riñones, seguidos por el cerebro, corazón, hígado, bazo, las glándulas adrenales y el páncreas. La necrosis tubular aguda es más frecuente que la necrosis cortical renal.

Los pacientes con tumores sólidos pueden desarrollar endocarditis trombótica no bacteriana, con embolización arterial sistémica.

Los hallazgos posmortem (necropsia) comprenden sangrado multiorgánico difuso, necrosis hemorrágica, microtrombos en vasos sanguíneos pequeños y trombos en vasos medianos y grandes, aunque no han sido confirmados en algunos pacientes con signos inequívocos, tanto clínicos como de laboratorio, o viceversa. Esta pérdida ocasional de correlación entre los hallazgos clínicos, analíticos y patológicos es parcialmente atribuida a los extensos cambios posmortem en la sangre (p. ej., fibrinólisis excesiva), pero se mantiene inexplicable en la mayoría de los casos.

Un enfoque práctico de la coagulación intravascular diseminada se basa en categorizar el cuadro clínico en función de su progresión (aguda o crónica), extensión (localizada o sistémica) y las manifestaciones (trombosis o hemorragia). Aunque no hay parámetros que permitan predecir la evolución de esta enfermedad, el inicio de la disfunción multiorgánica se asocia con un incremento significativo de la mortalidad.

Además de la hemorragia, los síntomas y signos de la enfermedad de base, pueden encontrarse signos de *shock*, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas e insuficiencia respiratoria (Véase tabla 110.2).

En la etapa de salida o recuperación del paciente con coagulación intravascular diseminada se puede presentar un tromboembolismo pulmonar, debido a un fenómeno de rebote o hipercoagulabilidad secundaria, precisamente en la fase de resolución del proceso de consumo de factores.

Un ejemplo de trombosis oculta es la que afecta a la vena adrenal, con su inevitable hemorragia adrenal subsecuente, que da lugar al llamado síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

Tabla 110.2. Clínica en la coagulación intravascular diseminada

Sistema u órgano	Manifestaciones clínicas
Piel y mucosas	Púrpura, hemorragia por punciones, ampollas hemorrágicas, necrosis focal, cianosis, gangrena acra
Cardiovascular	<i>Shock</i> , acidosis, infarto de miocardio, tromboembolismo en pequeños y grandes vasos, hemopericardio, endocarditis trombótica
Renal	Oliguria, azotemia, hematuria, isquemia, necrosis tubular aguda, necrosis cortical renal
Hígado	Ictericia, daño parenquimatoso, necrosis hepática, trombosis de venas suprahepáticas
Pulmón	Síndrome de distrés respiratorio del adulto, hemorragia, edema, hipoxemia, tromboembolia pulmonar
Gastrointestinal	Hemorragia, necrosis de la mucosa, úlceras
Sistema nervioso central	Estupor, coma, convulsiones, lesiones focales, hemorragia intracraneal
Sistema adrenal	Insuficiencia córticosuprarrenal, necrosis hemorrágica de la glándula

También se resumen aspectos relacionados con el cuadro clínico:

- Evolución aguda o crónica, de manera localizada o sistémica, con predominio (según su causa y las defensas del huésped) de trombosis o hemorragia, aunque suelen combinarse acompañadas por disfunción orgánica progresiva.
- La hemorragia suele ser de presentación aguda y en múltiples sitios. La coagulación intravascular diseminada por lo general se manifiesta como hemorragia. La hemoglobinuria puede ser expresión de hemólisis (reacción transfusional por incompatibilidad ABO). Las manifestaciones hemorrágicas comprenden petequias, púrpura, sitios de puntura (venosa o arterial),

mucosas, heridas, catéteres y cavidades internas. En la coagulación intravascular diseminada fulminante existe “rezumamiento” a nivel de sitios de acceso vascular y heridas, pero en ocasiones hay hemorragia profusa.

- No suele presentarse como trombosis sola, aunque es posible (p. ej., isquemia digital). Indican fenómenos tromboticos las manifestaciones siguientes: púrpura fulminante, acrocianosis periférica, gangrena de las extremidades y síndrome de Trousseau (tromboflebitis migratoria recurrente asociada a adenocarcinoma que deviene coagulación intravascular diseminada crónica).
- La causa más común de coagulación intravascular diseminada en el paciente en estado crítico es la sepsis bacteriana. Además de las evidencias de hemorragia y trombosis, se refieren síntomas y se objetivan signos de la enfermedad o el trastorno desencadenante.
- Elevada mortalidad en la coagulación intravascular diseminada aguda (sepsis bacteriana y politraumatismos, principalmente), son frecuentes la inestabilidad hemodinámica, la acidosis metabólica, la insuficiencia renal aguda, las alteraciones neurológicas y respiratorias, entre otras, incluidos los signos de *shock*.

Coagulación intravascular diseminada en diferentes contextos clínicos

En pacientes con infecciones

Las infecciones sistémicas están entre las principales causas de coagulación intravascular diseminada. Los niños recién nacidos (con sistemas anticoagulantes inmaduros) y los pacientes inmunocomprometidos o esplénicos (con dificultades para el aclaramiento de bacterias como neumococos) son particularmente propensos a esta enfermedad inducida por infección.

Con frecuencia se desarrollan infecciones en pacientes politraumatizados o con enfermedad neoplásica, que se asocian con desencadenantes de coagulación intravascular diseminada.

El contexto de las infecciones agrava las manifestaciones características de la coagulación intravascular diseminada (sangrado y trombosis) al inducir trombocitopenia, disfunción hepática y *shock*, que reducen el flujo sanguíneo en la microcirculación.

Desde el punto de vista clínico puede ocurrir coagulación intravascular diseminada entre el 30 y el 50 % de los pacientes con sepsis por gérmenes gramnegativos o grampositivos. Esta enfermedad puede estar asociada con infecciones por gérmenes gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y *Proteus vulgaris*, fundamentalmente.

Asimismo, las infecciones por virus, protozoos (malaria) y hongos pueden causar coagulación intravascular diseminada. Ocurre coagulación intravascular diseminada, clínica o de laboratorio, en pacientes con fiebres hemorrágicas (p. ej., dengue), caracterizadas por fiebre, hipotensión, sangrado e insuficiencia renal. No suelen provocar esta enfermedad las infecciones virales comunes (influenza, varicela, rubeola, etc.). Es posible la asociación de malaria cerebral con la coagulación intravascular diseminada. Puede haber deficiencia secundaria de ADAMTS 13, con el consecuente aumento de las interacciones plaquetas-pared vascular y la trombosis en la microcirculación.

Sin embargo, la púrpura fulminante (necrosis hemorrágica extensa), sobre todo en niños de 2 a 4 semanas puede ser grave y letal, después de una infección viral o bacteriana en pacientes con deficiencia adquirida o hereditaria de proteínas C o S.

En complicaciones obstétricas

La coagulación intravascular diseminada aguda ocurre ante el *abruptio placentae*, debido a la introducción de gran cantidad de factor tisular en la circulación sanguínea a partir de la placenta dañada y el útero. Tienen más alto riesgo las mujeres multiparas y añosas o que padezcan uno de los trastornos hipertensivos del embarazo.

El *abruptio placentae*, junto con la grave insuficiencia hemostática que la acompaña, es una causa de muerte perinatal. Ocurre en menos del 1 % de los embarazos; y solo en el 10 % de estos casos se presenta la asociación con coagulación intravascular diseminada.

El líquido amniótico tiene la capacidad de activar el sistema de coagulación in vitro. El embolismo originado a partir del daño de las venas uterinas o la ruptura del útero, es una rara, pero severa, complicación del embarazo.

El riesgo de embolismo de líquido amniótico es mayor en las mujeres multíparas con embarazos posmaduros y grandes fetos, así como en gestantes con trabajo de parto difícil y prolongado después de una inducción farmacológica o quirúrgica.

La trombosis y la fibrinólisis aumentan en los vasos sanguíneos pulmonares debido a la acción desencadenante de material fetal, meconio u otras partículas en el líquido amniótico.

La respuesta anafilactoide aguda, como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, y la extensa oclusión de las arterias pulmonares provocan disnea súbita, cianosis, *cor pulmonale* agudo, disfunción ventricular izquierda, *shock* y convulsiones. En minutos a horas se produce sangrado en casi el 40 % de las pacientes, principalmente a nivel del útero atónico, sitios de puntura, tracto gastrointestinal y otros órganos.

La preeclampsia/eclampsia incrementan de manera significativa la activación de la coagulación, y pueden causar coagulación intravascular diseminada grave. Al parecer la enfermedad desempeña un papel en la patogénesis del síndrome HELLP, complicación inducida por el embarazo.

Los complejos trombina/antitrombina, el dímero D, los fibrinopéptidos B β 1-42 se hallan alterados, como evidencia de generación de trombina y activación de la fibrinólisis. Se plantea, sin embargo, que la microangiopatía trombótica, más que coagulación intravascular diseminada, causa las anomalías de la coagulación vistas en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo.

Coagulación intravascular diseminada y malignidad

Los factores de riesgo que pueden favorecer la coagulación intravascular diseminada en pacientes con tumores sólidos son muchos: edad avanzada, estadio de la enfermedad, uso de quimioterapia o terapia antiestrogénica. Además, se incluyen entre los desencadenantes la septicemia, la inmovilización y el daño hepático por metástasis.

La anemia hemolítica microangiopática es con frecuencia inducida por esta entidad en pacientes con malignidades y es particularmente grave en quienes padecen metástasis intravasculares diseminadas de adenocarcinoma secretor de mucina.

Las células de los tumores sólidos pueden contener diferentes moléculas procoagulantes (factor tisular, proteasa cisteína que deviene procoagulante cáncer, etc.). Asimismo, la acción de las moléculas procoagulantes genera activación de los factores IX y X. El factor tisular parece estar involucrado, además, en metástasis y angiogénesis.

Por ejemplo, la neoplasia de mama tiene como característica que el factor tisular se manifiesta por células endoteliales vasculares y por células del tumor. También se ha hallado el procoagulante cáncer (endopeptidasa) en extractos de células neoplásicas y en el plasma de pacientes con tumores sólidos. Sin embargo, no está claro su papel exacto en la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada relacionada con el cáncer. De la interacción de selectinas P y L como mucina de adenocarcinoma mucinoso pueden generarse microtrombos plaquetarios y es probable que constituya un tercer mecanismo de trombosis relacionada con el cáncer. A las leucemias agudas puede asociarse coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis. Estas complicaciones son más frecuentes en LMA que en LLA, fundamentalmente durante el tratamiento de inducción con quimioterapia.

De las propiedades de los promielocitos neoplásicos y sus interacciones con las células endoteliales del huésped dependen los trastornos hemostáticos en la leucemia promielocítica

aguda, que tienen una elevada frecuencia durante el diagnóstico o después del inicio de la quimioterapia. Las células presentan factor tisular y procoagulante cáncer, que pueden provocar la coagulación, y liberan IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa que reducen la regulación de trombomodulina endotelial, comprometiendo la anticoagulación por la vía del sistema de la proteína C. Las células de la leucemia promielocítica aguda también expresan grandes cantidades de anexina II, que propicia el aumento de conversión del plasminógeno en plasmina, con hiperfibrinólisis, sangrado y, en ocasiones hasta la muerte. El ácido retinoico inhibe el efecto deletéreo de las células de la leucemia promielocítica aguda y reduce la frecuencia de muerte temprana por hemorragia.

En el paciente con daño cerebral

La coagulación intravascular diseminada en los pacientes con daño cerebral trae aparejada elevada mortalidad, tanto en niños como adultos. El marcador de laboratorio tiene valor predictivo para establecer el pronóstico; para ello se emplean dos tipos de marcadores: escala de Glasgow para el coma y el de consenso para coagulación intravascular diseminada.

Entre los factores que provocan la enfermedad en los pacientes que han sufrido daño cerebral se encuentran:

- Después de un trauma cerebral, ocurre la exposición de gran cantidad de factor tisular (material procoagulante) a la sangre, lo que puede causar coagulación intravascular diseminada.
- Aparecen microtrombos en arteriolas y vénulas.
- La isquemia y la necrosis tisular son el resultado de la deposición de fibrina.
- Ocurre disfunción orgánica que puede resultar mortal.

En el paciente con trauma

Existen factores ante la ocurrencia de un trauma que también pueden causar una coagulación intravascular diseminada. El tiempo prolongado entre el trauma y los cuidados médicos apropiados se correlaciona con el desarrollo y la magnitud de la coagulación intravascular diseminada, por lo tanto, la evacuación y atención rápida del politraumatizado reducen el riesgo de aparición de esta enfermedad.

Los principales desencadenantes que aumentan el riesgo de la enfermedad son la exposición de la sangre al factor tisular y el *shock* hemorrágico. Una hipótesis alternativa plantea que las citocinas desempeñan un papel esencial en estos pacientes con trauma.

El monitoreo cuidadoso de los signos de laboratorio que pueden diagnosticar la coagulación intravascular diseminada son la actividad fibrinolítica disminuida y quizás los bajos niveles de antitrombina, la que parece ser útil para predecir el desenlace del paciente.

Asimismo, en pacientes con signos de coagulación intravascular diseminada pueden encontrarse elevados niveles de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β , PAI-I, factor tisular circulante, elastasa plasmática derivada de neutrófilos y trombomodulina soluble, todo lo cual predice la disfunción orgánica múltiple, el síndrome de distrés respiratorio agudo y la muerte.

En el paciente quemado

Las quemaduras se relacionan con un consumo local significativo de factores hemostáticos en las áreas afectadas, además del proceso consuntivo sistémico. Una conjunción de factores puede provocar coagulación intravascular diseminada en el paciente con quemaduras:

- Exposición de factor tisular a la sangre en sitios de tejido quemado.
- Mediación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica inducida por la quemadura.
- Pueden presentarse complicaciones infecciosas, que contribuyen a la ocurrencia de coagulación intravascular diseminada.

La activación local de la coagulación en el compartimento broncoalveolar provoca daño pulmonar agudo en el paciente quemado. Además, puede ocurrir sangrado, y en las pruebas de laboratorio se hallan anomalías, mientras que se encuentran microtrombos vasculares en las biopsias de piel no dañadas.

En el paciente con golpe de calor

La coagulación intravascular diseminada, con diátesis hemorrágica grave e insuficiencia multiorgánica, puede acompañar al golpe de calor. El daño de células endoteliales y la liberación de factor tisular de los tejidos dañados por el calor provocan el desarrollo de la enfermedad.

Los niveles de IL-6 e IL-8 se encuentran muy altos. Además, existe activación de leucocitos e incremento de especies reactivas del oxígeno. Ocurre una deposición difusa de fibrina, además de infartos hemorrágicos. Resulta evidente la significativa correlación entre la extensión de la inflamación y activación de la coagulación y la gravedad clínica del golpe de calor.

Coagulación intravascular diseminada y enfermedad hepática

El hígado dañado puede causar reducción de los niveles en la mayoría de los factores de la coagulación, anticoagulantes endógenos y la mayoría de los componentes del sistema fibrinolítico, por disminución de la síntesis. El aclaramiento hepático de los factores IXa, Xa, XIa y AP-t está disminuido; además, las plaquetas descienden debido al hiperesplenismo y la disminución de la producción hepática de trombopoyetina.

La coagulación intravascular diseminada acompaña los trastornos hepáticos, según las observaciones clínicas y analíticas. En la enfermedad hepática está aumentada la generación de trombina, así como otros marcadores de activación de la coagulación.

Entre las alteraciones encontradas se hallan la reducción de la vida media del fibrinógeno radiomarcado, lo cual es revertido por la administración de heparina, y el fallo de la terapia de reemplazo, ya que aumenta de manera significativa los niveles de factores hemostáticos (por consumo).

Existen debates con respecto a la asociación de coagulación intravascular diseminada y hepatopatía, debido a que los microtrombos se han hallado solo en el 2 % de los tejidos de los pacientes que mueren por enfermedad hepática, además del hecho de que el recambio de fibrinógeno aumentado puede ser explicado por acumulación extravascular.

Aunque la coagulación intravascular diseminada es rara en pacientes con enfermedad hepática, existe predisposición hacia su desarrollo en ellos, debido a la disminución de la capacidad sintética y el menor aclaramiento de los factores de la coagulación. La realización de shunt peritoneo venoso para descartar ascitis grave puede provocar coagulación intravascular diseminada si existe enfermedad hepática subyacente.

En el paciente con mordedura de serpiente

Las mordeduras de serpientes pueden provocar coagulopatía similar a la coagulación intravascular diseminada. Abarcan, principalmente, las serpientes víboras, de las cuales las más prominentes son la *Vipera*, *Echis* (*coloratus* o *carinatus*), *Aspis*, *Crotalus*, *Bothrops* y *Agkistrodon* spp. El veneno de estas serpientes contiene enzimas o péptidos, que explican los hallazgos publicados.

La mordida de *E. carinatus* causa activación de la protrombina, incluso en ausencia de calcio y la de *Agkistrodon rhodostoma*, liberación de fibrinopéptidos A. El veneno de la víbora Russell provoca activación de los factores X y V, mientras que el de *Agkistrodon acutus* origina degradación de fibrinógeno.

Tras la mordedura se notifica agregación plaquetaria y activación de la proteína C. Al daño endotelial causado, le siguen sangrado, isquemia tisular y edema. En raras ocasiones las vícti-

mas de mordeduras de serpientes tienen sangrado excesivo o tromboembolismo, a pesar de las pruebas de coagulación anormales y el cuadro parecido a coagulación intravascular diseminada.

En pacientes con trastorno vascular

Las anomalías vasculares raras veces ocasionan coagulación intravascular diseminada. Los aneurismas aórticos grandes, al ocurrir un consumo localizado de plaquetas y fibrinógeno, generan anomalías de la coagulación y sangrado.

Aproximadamente en el 40 % de los aneurismas aórticos se constatan niveles elevados de fibrinógeno y productos de degradación; pero solo en el 4 % hay evidencias de coagulación intravascular diseminada o sangrado.

La coagulación se manifiesta por el factor tisular abundante en las placas ateroscleróticas. Un aneurisma grande, la disección y expansión son factores que predisponen al desarrollo de coagulación intravascular diseminada en estos pacientes.

La trombosis de los canales vasculares dentro de los hemangiomas probablemente explique el dolor localizado que refieren los pacientes, y puede haber sangrado después de trauma o cirugía, debido al proceso de consumo. Existe aumento del consumo de fibrinógeno por liberación de AP-t del endotelio anormal de las paredes tumorales.

La referencia inicial del síndrome correspondió a Kasabach y Merritt, quienes describieron el sangrado asociado a hemangiomas cavernosos gigantes, que son tumores benignos encontrados en recién nacidos o niños y que secuestran y consumen las plaquetas y el fibrinógeno. Los hemangiomas pueden regresar de manera espontánea, y algunos responden a radiación o terapia con láser.

Diagnóstico

Es conveniente considerar la condición clínica del paciente y las enfermedades de base. La coagulación intravascular diseminada es una situación extremadamente dinámica, en la que no existe una única prueba de laboratorio que pueda establecer o excluir el diagnóstico y donde la condición subyacente puede tener influencia en la analítica.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la trombocitopenia (hasta en el 98 % de los pacientes, según algunas series, y menos de $50 \times 10^9/L$ en el 50 %); el incremento de los productos de degradación del fibrinógeno (determinación por métodos de látex o Elisa); tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado prolongados (50-60 % de los casos); hipofibrinogenemia (sobre todo en casos graves, con una sensibilidad del 28 %).

Es frecuente la trombocitopenia o reducción rápida del recuento de plaquetas; pero la especificidad es limitada, dado que alrededor del 40 % de los pacientes en estado crítico puede tener recuentos bajos. En pacientes quirúrgicos o politraumatizados con coagulación intravascular diseminada, más del 80 % tiene recuentos menores que $100 \times 10^9/L$.

La reducción del recuento de plaquetas se correlaciona con marcadores de generación de trombina, dado que la agregación plaquetaria inducida por trombina es la principal responsable del consumo de plaquetas. Lo más importante es seguir el recuento en el tiempo, pues al principio puede estar aún en un rango normal. Una disminución dentro del rango normal puede indicar la generación activa de trombina, mientras que un recuento que se estabiliza puede significar que se ha detenido la formación de trombina.

Los productos de degradación del fibrinógeno se pueden detectar en alrededor del 40 % de los pacientes en cuidados intensivos, el 80 % de quienes han sufrido un trauma y el 99 % de los enfermos con sepsis y coagulación intravascular diseminada; además, los productos de degra-

dación del fibrinógeno se detectan sin discriminar entre fibrina entrecruzada o fibrinógeno, por ensayos inmunosorbentes ligados a enzimas (Elisa) o por aglutinación con látex, lo cual permite una determinación rápida a la cabecera del enfermo en casos emergentes. Se encuentran niveles elevados en los pacientes con coagulación intravascular diseminada, trauma, cirugía reciente, inflamación o tromboembolismo venoso. Además, debido a que los productos de degradación del fibrinógeno son metabolizados por el hígado y secretados por los riñones, los niveles de productos de degradación del fibrinógeno están influenciados por la función del hígado y los riñones.

Los niveles de dímero D, que diferencian mejor la degradación de fibrina entrecruzada, son elevados en pacientes con coagulación intravascular diseminada; aunque también se elevan en individuos con tromboembolismo venoso, cirugía reciente o inflamación.

Desde el punto de vista teórico, la medición de la fibrina soluble o los monómeros de fibrina en plasma podría ser de ayuda para el diagnóstico de formación de fibrina intravascular en pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Los dos criterios de diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada más empleados son los de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (siglas en inglés JMHW) y el de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (siglas en inglés ISTH), algo más tarde (Véanse tablas 110.3 y 110.4). Aunque ambos utilizan parámetros parecidos, los de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda son algo más complejos, pues de acuerdo con las respuestas a algunos de ellos, sobre todo la existencia o no de enfermedades malignas de origen hematopoyético, algunos otros parámetros se toman o no en cuenta, al mismo tiempo que la clasificación se efectúa con un marcador diferente, más estrecho.

Las comparaciones entre uno y otro sistema dan ventajas ligeras a uno u otro, según la existencia o no de malignidades hematopoyéticas, en que el sistema japonés parece un poco más acorde con la realidad. El grado de concordancia entre ambas en cuanto a diagnosticar la coagulación intravascular diseminada establecida es del 67 %, y solo el 2 % de los pacientes diagnosticados como enfermedad establecida son declarados como no coagulación intravascular diseminada por el sistema de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda. Asimismo, el sistema de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia puede no diagnosticar muchos casos de coagulación intravascular diseminada inicial.

Tabla 110.3. Criterios de coagulación intravascular diseminada, según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

Parámetro	Valor	Puntuación
Plaquetas	>100 000	0
	<100 000	1
	<50 000	2
Dímero D o PDF	No aumentado	0
	Ligero aumento	2
	Aumento fuerte	3
Tiempo de protrombina (en relación con el control)	<3 s	0
	>3 s	1
	>6 s	2
Fibrinógeno	<100	0
	<100	1

Tabla 110.4. Criterios de coagulación intravascular diseminada según la Asociación Japonesa de Medicina Aguda

Parámetro	Valor	Puntuación
Criterios de SRIS	-3 criterios	0
	+3 criterios	1
Plaquetas	<120 000 o disminución mayor que en el 30 % en las últimas 24 h	1
	<80 000 o disminución mayor que en el 50 % en las últimas 24 h	3
PDF	10-20	1
	>25	3
Tiempo de protrombina	<1,2 veces el control	0
	>1,2 veces el control	1
Fibrinógeno	<3,5	1

Se resumen a continuación las esencialidades del diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada:

- Determinado por la experiencia clínica y las posibilidades analíticas, se debe sospechar coagulación intravascular diseminada ante un paciente con enfermedad adquirida y multicausal muy dinámica.
- Es imprescindible conjugar la evaluación clínica (trastorno subyacente, síntomas y signos) con los hallazgos de laboratorio.
- Ante la sospecha clínico-analítica de coagulación intravascular diseminada, p. ej., se debe emplear un marcador diagnóstico consensuado (ISTH), que considera la integración de plaquetas, el marcador relacionado con la fibrina, el tiempo de protrombina y el fibrinógeno.
- Se debe lograr un recuento de plaquetas confiable (si es mayor que $100 \times 10^9/L$ no se otorga punto alguno, si el recuento está entre 50 y $100 \times 10^9/L$ se otorga un punto, y si es menor que $50 \times 10^9/L$ se confieren 2 puntos).
- Asimismo, se debe valorar el marcador relacionado con la fibrina (producto de degradación del fibrinógeno, dímero D): si no hay incremento equivale a 0 punto; si hay aumento moderado, mayor que el límite superior normal, pero menos de 5 veces, se otorgan 2 puntos, y si existe un incremento fuerte (menos de 5 veces el límite superior normal) es igual a 3 puntos.
- También se obtendrá el tiempo de protrombina del paciente. Si es menor que 3 s con respecto al control: 0 punto; si es mayor que 3 s, pero inferior a 6 s: un punto; y si es mayor que 6 s: 2 puntos.
- Se calculará el nivel de fibrinógeno. Si es mayor que 1 g/L o igual: 0 punto; si es menor que 1 g/L: un punto.
- Se tomarán los resultados y se calculará el marcador. Si es mayor que 5 puntos o igual, puede considerarse compatible con coagulación intravascular diseminada. Diariamente se debe repetir el cálculo del marcador.
- Un indicador del marcador menor que 5 puntos no sugiere coagulación intravascular diseminada. No obstante, se debe repetir el marcador en los próximos 2 días (Véase tabla 110.3)
- Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (más de 3: un punto; de 0-2: 0 punto); recuento de plaquetas (mayor que $120 \times 10^9/L$: 0 punto; entre 80 y $120 \times 10^9/L$ o más del 30 % de descenso en 24 h: un punto; menor que $80 \times 10^9/L$ o más del 30 % de descenso en 24 h: 3 puntos); tiempo de protrombina (mayor que 1,2 veces el control: un punto;

menor que 1,2 veces el control: 0 punto); producto de degradación del fibrinógeno (mayor que 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 3 puntos; mayor que 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y menor que 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$: un punto; menor que 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 0 punto). Todos los cálculos definen un marcador compatible con el diagnóstico si el cálculo es mayor que 4 puntos.

- Existen otros marcadores para contribuir con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, como el sistema de puntuación de la JMHW para pacientes politraumatizados al cual se hace referencia en el punto anterior (Véase tabla 110.4).

Hallazgos de laboratorio en la coagulación intravascular diseminada

Entre los principales hallazgos de laboratorio de la coagulación intravascular diseminada se encuentran:

- La trombocitopenia, que suele ser progresiva en un rango muy variable ($2-100 \times 10^9/\text{L}$), se constata en casi el 98 % de los pacientes, aunque es inferior a $50 \times 10^9/\text{L}$ en el 50 %.
- Existe prolongación del tiempo de protrombina (75 %) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (50-60 %).
- Los fibrinopéptidos B β 15-42 se encuentran en niveles elevados.
- Otras pruebas del coagulograma básico también se alteran: tiempo de sangrado prolongado; prueba del torniquete positiva; coágulo irretráctil; tiempo de tromboplastina prolongado (por el incremento de los productos de degradación del fibrinógeno y la reducción del fibrinógeno).
- Hay reducción de los niveles de fibrinógeno (fibrinopenia): Los valores de fibrinógeno están por debajo de 100 mg/dL, en ausencia de enfermedad hepática grave, lo cual se asocia de manera invariable con coagulación intravascular diseminada aguda, y casi siempre con manifestaciones de sangrado y mal pronóstico.
- Los monómeros de fibrina soluble aumentan.
- La prueba de paracoagulación es positiva (sulfato de protamina) para monómeros de fibrina.
- Hay positividad en la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno (que comprende los dímeros D por inmunoanálisis para subproductos proteolíticos de la degradación de los monómeros reticulados de fibrina). Los productos de degradación del fibrinógeno aumentan entre el 85 y el 95 % de los enfermos con coagulación intravascular diseminada, y solo confirman la degradación del fibrinógeno o la fibrina por acción de la plasmina.
- Se registra la presencia de productos de degradación del fibrinógeno más dímeros D en el 100 % de los casos de coagulación intravascular diseminada.
- Los inhibidores (antitrombina; proteína C activada; α_2 antiplasmina) se encuentran disminuidos.
- Otras determinaciones se manifiestan como sigue:
 - Fragmentos₁₊₂ elevados.
 - Fibrinopéptidos A elevados.
 - Factor₄ plaquetario y β -tromboglobulinas elevados (factores específicos que se liberan al activarse las plaquetas).
 - Complejos trombina/antitrombina elevados.
 - Factores de la coagulación disminuidos (se ha notificado reducción de casi todos, principalmente V y I).

La presencia de dímeros D en el plasma significa depósito y degradación de la fibrina in vivo. El incremento de dímeros D, junto con disminución del recuento plaquetario y alteraciones en los tiempos de coagulación, sugiere coagulación intravascular diseminada.

Los tiempos prolongados de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada se deben al consumo de factores de la coagulación, disminución de la síntesis por función hepática anormal o deficiencia de vitamina K, o pérdida de proteínas de la coagulación debido al sangrado masivo. En algunos casos de coagulación intravascular diseminada pueden estar normales, debido a la presencia de factores activados (trombina o Xa), que aceleran la formación del coágulo. Es importante repetir la determinación de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada durante la evolución de los pacientes. En casos con tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, si se desea excluir la contaminación de las muestras con heparina, puede ser útil el tiempo de reptilasa.

En el estudio del frotis de sangre periférica puede hallarse fragmentación eritrocitaria (rara vez en más del 10 % de los hematíes). En algunos casos con coagulación intravascular diseminada crónica, que evolucionan con incremento de los niveles de dímero, pero con pruebas de la coagulación normales, la presencia de la referida fragmentación puede ser una evidencia confirmatoria. Ante la presencia masiva de la alteración eritrocitaria, deben considerarse otros diagnósticos, como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y otras microangiopatías.

El bajo nivel de los factores de la coagulación parece correlacionarse bien con la gravedad de la coagulación intravascular diseminada; sin embargo, los niveles plasmáticos de factor VIII están de manera paradójica incrementados en la mayoría de los pacientes con coagulación intravascular diseminada, probablemente por liberación masiva de factor von Willebrand del endotelio, en combinación con un comportamiento de fase aguda del factor VIII. Además, el fibrinógeno actúa como un reactante de fase aguda y, a pesar del consumo, los niveles plasmáticos pueden mantenerse dentro de un rango normal durante un largo periodo; la hipofibrinogenemia se suele detectar solo en casos muy graves de coagulación intravascular diseminada.

Estudios recientes apuntan hacia una insuficiencia relativa de la proteasa de clivaje del factor von Willebrand (ADAMTS 13), que causa elevadas concentraciones de multímeros plasmáticos del factor von Willebrand, lo que facilita la interacción plaqueta-pared vascular y el desarrollo subsecuente de microangiopatía trombótica, que contribuye a la disfunción orgánica.

Los niveles plasmáticos de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, como proteína C y antitrombina, pueden ser indicadores útiles de que está ocurriendo una activación de la coagulación. Los niveles bajos de estos inhibidores se hallan entre el 40 y el 60 % de los pacientes en estado crítico y en el 90 % de los que padecen coagulación intravascular diseminada (se agotan durante la continua actividad procoagulante, y devienen potentes predictores de sobrevida en pacientes con sepsis y coagulación intravascular diseminada). Además, los niveles bajos de proteína S libre (cofactor) pueden comprometer la adecuada función del sistema de la proteína C. Los niveles de antitrombina están muy disminuidos durante las respuestas inflamatorias graves, debido al consumo, reducción de la síntesis (como resultado de una respuesta negativa de fase aguda) y la degradación por elastasa de los neutrófilos activados.

Los bajos niveles de los marcadores fibrinolíticos (plasminógeno y α_2 antiplasmina) pueden indicar el consumo de estas proteínas como consecuencia de la activación fibrinolítica en pacientes con coagulación intravascular diseminada. La generación de plasmina puede ser mejor evaluada por medición de complejos plasmina- α_2 antiplasmina (PAP), los cuales están moderadamente elevados en casos con coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, debido a que las concentraciones de α_2 antiplasmina son relativamente bajas y, por tanto, sensibles al agotamiento rápido, esta prueba puede subestimar la actividad fibrinolítica total. La aparente actividad fibrinolítica insuficiente en pacientes con esta entidad se atribuye a los elevados niveles de PAI-1. A su vez, los altos niveles plasmáticos de PAI-1 están correlacionados con un desenlace desfavorable.

La tromboelastografía, incluidas las técnicas modernas como la rotacional (ROTEM), aporta una valoración general de la coagulación ex vivo. Teóricamente, provee un índice de la función

plaquetaria y de la actividad fibrinolítica. La hiper- o hipocoagulabilidad, demostradas por tromboelastografía, se correlacionan con morbilidad y mortalidad desde el punto de vista clínico relevantes, según varios estudios, aunque no se ha establecido bien la superioridad sobre las pruebas convencionales.

La detección de precipitados de un complejo de lipoproteína de muy baja densidad y proteína C reactiva, que aparecen muy temprano, confiere, en individuos con enfermedades conocidas que predisponen a la hipercoagulabilidad, más del 90 % de sensibilidad y especificidad para el desarrollo de coagulación intravascular diseminada y desenlace fatal.

Un estudio reciente muestra que se puede usar el *Internacional Normalized Ratio* (INR) en lugar del TP prolongado, lo que facilita el intercambio internacional y la estandarización.

Diagnóstico diferencial

Es un desafío realizar el diagnóstico diferencial, debido a la variedad de trastornos que comparten hallazgos comunes. Deben considerarse la sepsis, la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K, la trombocitopenia inducida por heparina u otras drogas, las microangiopatías trombóticas (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, hipertensión maligna grave, anemia hemolítica microangiopática inducida por quimioterapia, el síndrome HELLP), la deficiencia (congénita o adquirida) de uno o más factores de la coagulación y los anticuerpos inhibidores.

Un paciente séptico con coagulación intravascular diseminada puede tener, a su vez, insuficiencia hepática y deficiencia de vitamina K. La sepsis es un factor de riesgo para la trombocitopenia en pacientes en estado crítico, por aumento del consumo, destrucción o secuestro (esplénico o a lo largo de la superficie endotelial) de las plaquetas.

La trombocitopenia inducida por heparina es causada por un anticuerpo inducido por heparina, que se une al complejo factor IV plaquetario-heparina sobre la superficie plaquetaria, y puede devenir activación plaquetaria masiva, trombocitopenia por consumo, trombosis arterial y venosa. El riesgo es más elevado con la heparina no fraccionada que con la de bajo peso molecular.

Las consecuencias clínicas de la disfunción endotelial en las microangiopatías trombóticas (de diferentes causas) comprenden trombocitopenia, fragmentación mecánica de eritrocitos con anemia hemolítica, y obstrucción de la microvasculatura de varios órganos, principalmente los riñones y el cerebro (insuficiencia renal y disfunción neurológica).

La trombocitopenia inducida por drogas es un diagnóstico difícil en pacientes con sospecha de coagulación intravascular diseminada, debido a que estos suelen estar expuestos a múltiples agentes, además de tener otras razones potenciales para la reducción del recuento de plaquetas.

Las deficiencias adquiridas de factores de la coagulación, que prolongan los tiempos en las pruebas globales, pueden ser causadas por síntesis defectuosa (insuficiencia hepática o deficiencia de vitamina K por hipoalimentación o uso de antibióticos que dañan la flora intestinal), pérdida masiva (sangrado profuso, como en un trauma o cirugía mayor), coagulopatía dilucional (transfusión masiva) o aumento del recambio (consumo).

La insuficiencia hepática puede diferenciarse de la deficiencia de vitamina K por la medición del factor V, el cual no es dependiente de la vitamina K; de hecho, el factor V desempeña un papel importante en varios sistemas de marcadores para la insuficiencia hepática.

Se debe recordar que las pruebas globales pueden subestimar la coagulación in vivo, en pacientes hipotérmicos, dado que están estandarizadas y realizadas a 37 °C para mimetizar la temperatura corporal normal.

Los anticuerpos inhibidores no son raros, tienen relevancia en la hemofilia y pueden ser un fenómeno insignificante desde el punto de vista analítico. El anticoagulante lúpico prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada y puede asociarse con la trombocitopenia; sin embargo, suele aumentar de manera significativa el riesgo de trombosis. Como regla general,

si la prolongación de una prueba global de coagulación no se puede corregir por una mezcla, a partes iguales, de plasma del paciente/plasma normal, entonces es probable la presencia de un anticuerpo inhibidor.

Consecuencias en la coagulación intravascular diseminada

- Cardíacas: arritmias y elevación de enzimas.
- Renales: oliguria, elevación de urea y creatinina, déficit de aclaramiento de la creatinina, como resultado de la disfunción renal aguda.
- Neurológicas: convulsiones, delirio, defectos focales, alteraciones mentales, accidente vascular encefálico, infarto cortical multifocal, encefalopatía, hemorragia intracerebral masiva y coma.
- Respiratorias: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, hemorragia intraalveolar difusa e hipoxemia, como expresión de disfunción pulmonar.
- Hepáticas: elevación de enzimas e ictericia como evidencias del deterioro de la función hepática.
- Cutáneas: petequias, púrpura (que puede ser fulminante), infarto cutáneo, gangrena digital, sangrado en sitios de venopunción y heridas, necrosis y gangrena de extremidades.
- Gastrointestinales: úlceras y otras manifestaciones, que incluyen el infarto intestinal y la hemorragia.
- Hematopoyéticas: elevación del riesgo de hemorragia (principal manifestación clínica) en múltiples sitios (accesos venosos y arteriales, incisiones, heridas, catéteres, piel, mucosas, y profundos). Puede existir sangrado mayor (gastrointestinal, respiratorio, sistema nervioso central), con peligro para la vida.
- Cuadro de hipotensión e hipoperfusión, con deterioro hemodinámico progresivo que puede conducir al choque.
- Insuficiencia suprarrenal por infarto glandular y necrosis hemorrágica.
- Acrocianosis periférica y otras manifestaciones como expresión de fenómenos tromboembólicos.
- Disfunción multiorgánica progresiva, que puede ser una complicación grave y de súbito inicio.

Factores de mal pronóstico

Se enumeran los diferentes factores que confieren pronóstico desfavorable en la coagulación intravascular diseminada:

- Enfermedad subyacente (causal) en coagulación intravascular diseminada aguda: sepsis bacteriana y politraumatismo, por ejemplo.
- Requerimiento transfusional elevado (más de 10 U de concentrado eritrocitario, plasma fresco congelado o plaquetas).
- Fallo multiorgánico de inicio súbito.
- Nivel bajo de pH o acidemia (pH menor que 7,18).
- Órganos vitales seriamente afectados (p. ej., hemorragia cerebral o pulmonar).
- Sepsis generalizada (la mortalidad puede alcanzar el 80 %).
- Tensión arterial baja (hipotensión).
- Inferior a 34 °C la temperatura corporal (hipotermia).
- Coagulopatía (prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada).
- Complicaciones obstétricas del tipo embolismo del líquido amniótico y feto muerto retenido durante tiempo prolongado.

Antes de precisar los aspectos principales relacionados con el manejo integral de los pacientes con coagulación intravascular diseminada, es oportuno sintetizar las esencialidades de este síndrome adquirido, que deviene complicación de una variada gama de entidades nosológicas y circunstancias clínicas:

- La coagulación intravascular diseminada puede ser de alto o bajo grado, en el contexto de variadas enfermedades.
- Puede ser ocasionada por la generación excesiva y anómala de trombina y plasmina en la sangre circulante.
- Aumenta la agregación plaquetaria y el consumo de los factores de la coagulación.
- Cuando se activan excesivamente la coagulación y la fibrinólisis, aparece una forma grave, aguda y progresiva.
- Una coagulación intravascular diseminada de bajo grado se vincula con el cáncer metastásico, la hemoglobinuria paroxística nocturna, los trastornos inflamatorios crónicos y las vasculitis, entre otros trastornos.
- La septicemia y las complicaciones obstétricas (eclampsia, desprendimiento de la placenta y embolismo de líquido amniótico) devienen causas de coagulación intravascular diseminada de alto grado.
- También se asocian con la leucemia promielocítica aguda, la lesión por aplastamiento y la pancreatitis.
- Un concentrado de complejo protrombínico puede originar coagulación intravascular diseminada aguda.
- La incompatibilidad ABO es causa de coagulación intravascular diseminada de alto grado potencialmente mortal.
- Ocurre la enfermedad en pacientes con hemangioma gigante y en el síndrome de retención fetal.
- Las manifestaciones clínicas son neurológicas, pulmonares, renales, digestivas y cutáneas.
- El depósito de fibrina que ocasiona una anemia hemolítica microangiopática es intravascular.
- La trombosis de la microvasculatura se manifiesta por signos neurológicos multifocales, infarto cutáneo, infarto intestinal e insuficiencia renal y respiratoria de presentación aguda.
- Las hemorragias en múltiples sitios están relacionadas con el consumo de plaquetas y factores de la coagulación.
- La analítica de la coagulación es esencial en la valoración de un paciente con coagulación intravascular diseminada, por lo que deben estudiarse exhaustivamente las vías extrínseca, intrínseca y común, en conjunto con las plaquetas, el frotis y la cuantificación de los factores.
- Las alteraciones de laboratorio abarcan trombocitopenia, prolongación de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y tiempo de trombina, disminución de fibrinógeno y aumento de los PDF.
- Hay fragmentación de los eritrocitos en el frotis sanguíneo.
- La cuantificación de los factores de la coagulación y los inhibidores como antitrombina III y α_2 antiplasmina evidencia su consumo en el proceso patológico.
- Una premisa para el diagnóstico es la correlación clínico-analítica. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia del contexto clínico.
- La fibrinólisis es evaluada mediante el tiempo de trombina (índice de fibrinólisis activa), la determinación de productos de degradación del fibrinógeno y el análisis del dímero D.
- A mayor intensidad de la enfermedad, menor es la cifra de plaquetas y la concentración de fibrinógeno.
- La recuperación de la concentración de antitrombina III y α_2 antiplasmina significa la evolución favorable por cese del estímulo procoagulante intravascular y de la fibrinólisis.

Tratamiento

Constituyen pilares establecidos o polémicos el tratamiento del trastorno subyacente, el uso de agentes antitrombóticos, la transfusión de componentes sanguíneos o concentrados específicos (recombinantes), y el empleo de inhibidores fibrinolíticos.

El manejo adecuado de estos pacientes depende del tratamiento vigoroso del trastorno subyacente, para aliviar o remover la causa injuriosa incitante. Para la coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis, la antibioticoterapia agresiva y el control de la fuente (por cirugía o drenaje) resultan esenciales. En otras situaciones, el tratamiento enérgico comprende la cirugía (p. ej., del cáncer), la quimioterapia, la evacuación del útero en las gestantes con *abruptio placentae*, la resección del aneurisma aórtico, el desbridamiento de tejido necrótico en casos de trauma, además del soporte intensivo de las funciones vitales. Debe prestarse especial atención al control del *shock*, la afección cardiorrespiratoria y la insuficiencia renal, que son frecuentes en la coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento del trastorno subyacente tiene el propósito de bloquear el mecanismo patológico que conduce a la enfermedad.

Los agentes antitrombóticos se emplean para realizar profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes en estado crítico, con trauma o cáncer, o para la terapéutica (en bajas dosis) de tromboembolismo confirmado o de cuadros clínicos dominados por trombosis microvascular y fallo orgánico asociado. El objetivo de la heparina terapéutica es prevenir la formación de fibrina e inclinar el balance dentro de la microcirculación hacia mecanismos anticoagulantes y la fibrinólisis fisiológica, de modo que se logre la reperfusión de la piel, los riñones y el cerebro.

Con la transfusión de plaquetas, plasma o fibrinógeno (crioprecipitado) se pretende reducir y detener un sangrado importante o prevenirlo en casos con riesgo incrementado. Si resulta eficaz, además de los avances clínicos, tienden a retornar a la normalidad el recuento de plaquetas, las pruebas de coagulación y los niveles de fibrinógeno.

La proteína C activada recombinante, en la dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ por 4 días, puede ser eficaz en pacientes con sepsis y coagulación intravascular diseminada. El propósito es restaurar la anticoagulación en el ambiente microvascular. Puede, además, tener actividad antiinflamatoria.

Los inhibidores fibrinolíticos, como el ácido tranexámico (500-1000 mg cada 8-12 h) o el ácido épsilon aminocaproico (1000-2000 mg cada 8-12 h) pueden ser usados si existe hiperfibrinólisis. El sangrado puede cesar, pero hay un riesgo de trombosis microvascular y fallo renal.

El tratamiento específico y enérgico de la causa subyacente (con antibióticos, quimioterapia antineoplásica, evacuación del útero, reversión de la hipotermia y la acidosis, por ejemplo) devienen piedra angular, además de la imprescindible reposición paralela del volumen intravascular con cristaloides (volemia y su presión de perfusión tisular a nivel sistémico) en pacientes con inestabilidad hemodinámica, para adecuar la tensión arterial (PAM mayor que 65 mmHg), la presión venosa central (de 8 a 12 mmHg), la diuresis horaria (mayor que 0,5 mL/kg/h) y los niveles de lactato.

Casi siempre resultan innecesarias las medidas adicionales en pacientes con anomalías ligeras en la coagulación y ausencia de evidencias de sangrado, por lo que en estos casos se sugiere una conducta expectante y el monitoreo analítico. Sin embargo, ante sangrados activos, además de conocer y actuar sobre el sitio y la gravedad de la hemorragia, se sugiere el reemplazo de proteínas de la coagulación y plaquetas. El soporte transfusional incluye los concentrados de eritrocitos cuando se justifican.

La transfusión de plaquetas está indicada en el paciente con sangrado activo y trombocitopenia, para mantener un nivel de más de $50 \times 10^9/\text{L}$, y la administración de plasma fresco con-

gelado para mantener el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado por debajo de 1,5 veces el tiempo de control normal.

Se debe emplear una fuente de fibrinógeno (crioprecipitado o concentrado de factor) para mantener su nivel por encima de 1,5 g/L.

En la mayoría de los casos, el manejo de la enfermedad con agentes antifibrinolíticos está contraindicado, dado que se requiere el sistema fibrinolítico para la disolución de la fibrina ampliamente depositada en la economía microvascular. Se ha demostrado utilidad en la leucemia promielocítica aguda (o M_3) y (con heparina de bajo peso molecular [HBPM] o sin ella) en la forma crónica asociada al cáncer de próstata, por ejemplo.

Independientemente de que el paciente no esté sangrando, si tiene recuento de plaquetas de alrededor de $10\text{-}20 \times 10^9/L$, es conveniente transfundir un concentrado de plaquetas: una aféresis plaquetaria o un concentrado de plaquetas por cada 10 kg de peso.

En pacientes con fenotipo trombótico, como isquemia clínica (TEV, cianosis acral, livedo cutáneo, púrpura fulminante o gangrena), algunas guías recomiendan la administración de dosis terapéuticas de heparina no fraccionada (HNF); pero esta recomendación es discutida por ser difícil el monitoreo en un paciente que ya tiene un TPTa prolongado, y porque el fármaco puede provocar hemorragia; además, pueden usarse en estos casos inhibidores de la coagulación: anti-trombina y proteína C activada recombinante.

Por lo general no existen suficientes evidencias clínicas para recomendar con seguridad el uso de heparina en pacientes con coagulación intravascular diseminada. La terapia con heparina, cuando se utiliza para intentar detener el proceso de coagulación sistémica, suele ser en dosis bajas (5-10 U/kg/h o 500 U/h), cuya dosis se escala si no se obtiene respuesta, teniendo en cuenta que las dosis elevadas están asociadas con un alto riesgo de sangrado. No obstante, el valor terapéutico es cuestionado; cuando se decide usar, vale considerar el tratamiento concomitante con antitrombina.

No se recomienda emplear la heparina en pacientes con hepatopatías o complicaciones obstétricas; además, la antitrombina puede acortar la duración de la enfermedad en el hígado graso del embarazo, y los componentes más seguros en un enfermo con la forma aguda y grave, sin control, son los concentrados de eritrocitos (desleucocitados) y las plaquetas, además de la antitrombina.

Administración de anticoagulantes en la coagulación intravascular diseminada aguda

Al empleo de heparina no fraccionada se le atribuye menor mortalidad que cuando se suministra placebo en estudios retrospectivos, y más sangrado con el uso simultáneo de antitrombina o proteína C activada recombinante.

La guía japonesa del 2010 recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular, con el propósito de revertir la coagulopatía. La dalteparina es más eficaz y causa menos sangrado que la heparina no fraccionada.

El empleo de concentrado de antitrombina en la sepsis grave muestra un beneficio frente al uso del placebo. Asimismo, es el tratamiento de primera elección en el paciente con hígado graso del embarazo y la hepatitis fulminante.

La dosis estándar (24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ por 4 días) de proteína C activada ofrece beneficio frente al placebo en pacientes con sepsis grave de alto riesgo con coagulación intravascular diseminada o sin ella. En la sepsis grave solo resultaría costo-efectiva si hubiese tres disfunciones orgánicas o más y bajo riesgo de sangrado. No se reporta beneficio de su uso en la sepsis grave de bajo riesgo ni en los niños con sangrado cerebral (estudio RESOLVE). No se recomienda en pacientes

con trombocitopenia o alto riesgo de sangrado. Se acepta la administración en la púrpura fulminante (sepsis por neumococos o meningococos), y debe suspenderse la infusión 2 h antes de una intervención quirúrgica. Las evidencias recientes no mostraron reducción de la mortalidad, ni en el subgrupo con déficit grave de proteína C.

En las dosis bajas (2,5 µg/kg/h) la proteína C activada tiene beneficio probado sobre la heparina no fraccionada.

Otros trastornos de la coagulación

En las unidades de atención a pacientes en estado crítico, además de la coagulación intravascular diseminada, se reciben pacientes con trombocitopenia de variada causa, microangiopatías trombóticas, hemofilia y disfunciones orgánicas, entre otras, algunas de las cuales se analizarán brevemente en este texto, con la recomendación de profundizar en otras publicaciones especializadas, si la situación clínica lo exige.

Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos

La trombocitopenia es una situación hematológica anormal en la que el número de plaquetas está disminuido, debido a la destrucción de tejido eritrocítico en la médula ósea, por algunas enfermedades neoplásicas o por la respuesta inmunológica a un medicamento. Es la causa más frecuente de los trastornos hemorrágicos, y su base es hereditaria.

Los trastornos inmunomediados comprenden la trombocitopenia inmune primaria y el síndrome antifosfolípido; asimismo, puede ser consecuencia de una reacción postransfusional (púrpura) o de la ocurrencia de una fragmentación mecánica como en los casos de bypass cardiopulmonar, balón intraaórtico o diálisis renal.

Otras causas comprenden las neoplasias, la mielodisplasia (síndrome mielodisplástico), la oxigenación a través de la membrana extracorpórea, la presencia de anemia microangiopática (coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico), la administración de algunos fármacos como tirofiban, abciximab o eptifibatida (inhibidores de gp IIb/IIIa), otros fármacos como el clopidogrel (antagonista del receptor de ADP). También puede aparecer en el contexto de una pérdida masiva de sangre y hemodilución, de una infección por VIH u otros cuadros de sepsis, y ante el consumo excesivo de alcohol (toxicidad aguda).

Puede haber seudotrombocitopenia en una muestra coagulada por anticuerpos antiplaquetarios dependientes del ácido etildiaminotetraacético (EDTA).

Tratamiento

Tratamiento del paciente con recuento bajo de plaquetas

Puede necesitarse en situaciones donde disminuya la producción, aumenta la destrucción (inmune o no inmune) o haya secuestro de plaquetas. Las acciones deben ser urgentes en el paciente con trombocitopenia inducida por heparina o púrpura trombocitopénica trombótica. Ante la sospecha de trombocitopenia inducida por drogas se insiste en la justificación de la prescripción de los medicamentos que recibe el paciente.

Si el recuento de plaquetas es bajo, no significa necesariamente un requerimiento de plaquetas, ya que los pacientes con mielodisplasia o anemia aplásica, por ejemplo, pueden estar libres de hemorragia seria con recuento de plaquetas entre 5000 y 10 000/mm³).

En otros casos, sin embargo, se puede requerir transfusiones de plaquetas, como ante una anomalía hemostática asociada a la trombocitopenia, incluido el recambio acelerado o la disfunción plaquetaria.

En el paciente que sangra activamente debe mantenerse un recuento plaquetario mayor que $50 \times 10^9/L$ ($50\,000/mm^3$) o igual. Asimismo, el paciente con trombocitopenia al que se aplique tratamiento neuroquirúrgico o tenga riesgo de sangrado en el sistema nervioso central, requerirá un recuento de plaquetas mayor que $100 \times 10^9/L$ ($100\,000/mm^3$) o igual, aunque existe polémica actual en esta recomendación.

Pueden formarse anticuerpos antiHLA después de las transfusiones de plaquetas, lo que conduciría a refractariedad inmune, por lo tanto, se recomienda si es posible el empleo de plaquetas HLA compatibles.

Siempre que sea factible, se debe realizar el estudio de las plaquetas mediante citometría de flujo (detección de antígenos plaquetarios) para evitar que las plaquetas grandes sean contadas como eritrocitos por los contadores celulares electrónicos.

Las microangiopatías trombóticas se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de eritrocitos), prueba de Coombs negativa y trombocitopenia profunda (por consumo en los trombos). También tienen algún grado de lesión en la microvasculatura. Abarcan la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome HELLP. Casi todos los casos de púrpura trombocitopénica trombótica se deben a una deficiencia de ADAMST 13, un trastorno raramente hereditario o casi siempre causado por destrucción autoinmunitaria (autoanticuerpos IgG contra la metaloproteasa responsable del clivaje del factor von Willebrand). La ausencia en el plasma de ADAMST 13 resulta en persistencia de multímeros muy grandes del factor von Willebrand (alto peso molecular), en detrimento de los fragmentos de clivaje que predominan normalmente (de menor peso molecular), lo que causa agregación plaquetaria, diseminada y espontánea, según la fricción circulatoria y el microambiente, endotelial y de citocinas. Ocurre la muerte (infarto agudo de miocardio por trombos plaquetarios en las arterias coronarias) en casi el 95 % de los casos no tratados; pero con plasmaféresis, temprana e intensiva, la sobrevida es entre el 80 y el 90 %.

La reducción del índice de recurrencia de la forma autoinmune de este trastorno, del 57 al 10 % se debe al empleo de rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico contra la proteína CD 20 de la superficie de las células B).

Los trastornos que suelen acompañar a la púrpura trombocitopénica trombótica son neurológicos (pasajeros y variables en más del 70 %), así como la fiebre (30-40 %), y es rara la insuficiencia renal, a diferencia del SUH, donde es constante el daño renal agudo y raros la fiebre y las manifestaciones neurológicas. Por lo general, la púrpura trombocitopénica trombótica se presenta en mujeres jóvenes (60-70 %, sobre todo entre 30-40 años), y entre el 10 y el 20 % de los casos se correlaciona con el embarazo en el primer semestre, a diferencia del síndrome HELLP que, aunque se asemeja, suele ser limitado y en el tercer trimestre. Cuando la púrpura trombocitopénica trombótica aparece hasta 6 semanas después de la concepción, suele reaparecer en embarazos posteriores, aunque puede haber recidivas independientes de la gestación, algunas por la deficiencia congénita de la metaloproteasa ADAMST 13.

La observación del frotis y el recuento de reticulocitos son muy importantes para el diagnóstico. Típicamente, se visualizan macrocitos policromáticos, eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y trombocitopenia. Se constata, además, reticulocitosis (cifras inferiores a anemia hemolítica autoinmune), junto a LDH muy elevada, prueba de Coombs directa negativa e hiperbilirrubinemia indirecta. La púrpura, los síntomas neurológicos (cefalea intensa, trastornos visuales, ataxia, confusión, síncope, parestesias, paresias, disartria, afasia, convulsiones, estupor, coma) y la fiebre deben hacer sospechar púrpura trombocitopénica trombótica y, de inmediato, se debe

solicitar un hemograma con investigación de eritrocitos fragmentados. Puede haber síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, probablemente por isquemia visceral o pancreatitis.

A la toxina *shiga-like* (alimentos contaminados), producida por la *E. coli*, y especialmente por la cepa O157:H7 (*Shigella dysenteriae*), se deben los brotes epidémicos de síndrome urémico hemolítico en niños y adultos. Los casos esporádicos solo suelen ser vistos en niños menores de 2 años. La insuficiencia renal predomina en el cuadro, y es grave, pero casi siempre reversible. Los síntomas neurológicos están ausentes o son fugaces. La trombocitopenia es menos grave en el SUH que en la púrpura trombocitopénica trombótica. El hemograma es similar. A pesar de la insuficiencia renal, con elevación de la creatinina, persiste por algunas semanas la síntesis de eritropoyetina, lo que explica la reticulocitosis sostenida.

De manera inequívoca, el síndrome HELLP se caracteriza por hemólisis relacionada con el embarazo, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas.

A cualquier edad, independientemente de las frecuencias predominantes referidas, se pueden presentar los síndromes microangiopáticos, con la consecuente trombosis microvascular difusa. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con lupus eritematoso sistémico y otras colagenopatías; uso de diversos fármacos; cáncer metastásico; infecciones; y estado postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, donde es posible la combinación de hemólisis y trombocitopenia, con variabilidad de las manifestaciones neurológicas y renales. Deben considerarse, además, las leucemias agudas, el síndrome de Evans, el sida en fase avanzada y la eclampsia.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica

La conducta de elección es la plasmaféresis inmediata e intensiva. El plasma retirado se repone con plasma fresco congelado, que contiene la metaloproteasa del factor von Willebrand. Con esta práctica sobrevive, a la crisis inicial, entre 80-90 % de los pacientes, dado que puede revertir el peligroso proceso de agregación plaquetaria (microtrombos hialinos) en la microcirculación de múltiples órganos, principalmente en el sistema nervioso central.

El tratamiento adicional, si es necesario, abarca la administración de glucocorticoides para suprimir la producción de autoanticuerpos contra la metaloproteasa del factor von Willebrand; antiagregantes plaquetarios (ASA, otros); esplenectomía, que es de valor en algunos casos recurrentes, con respuesta parcial o resistente; vincristina; inmunoglobulina G intravenosa; y ciclosporina. No se recomienda la transfusión de plaquetas, ya que puede empeorar la situación. Se aconseja administrar ácido fólico. Se administrarán concentrados de eritrocitos según la situación clínica.

La terapia más reciente con rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD 20 de los linfocitos B) ha mostrado resultados alentadores para evitar la recurrencia y lograr la remisión de los casos resistentes al tratamiento. Se debe considerar la recuperación del episodio agudo que no implica, necesariamente, la curación, dado que muchos pacientes recaen (20-60 %, según las series estudiadas).

Observación: Los pacientes mayores de 40 años, con fiebre superior a 38,5 °C y hemoglobina inferior a 9,0 g/100 mL, tienen el peor pronóstico.

Tratamiento del síndrome urémico hemolítico

Se debe lograr el equilibrio hidroelectrolítico y, si es necesario, proceder a la diálisis. Se debe evitar la administración de antibióticos y antidiarreicos, ya que han mostrado efectos adversos.

En algunos casos pueden requerirse hemocomponentes del tipo concentrado eritrocitario. No se recomiendan los concentrados plaquetarios, ya que pueden empeorar la situación. Se aconseja administrar ácido fólico.

Hemofilia

Características principales

Es un trastorno recesivo hereditario ligado al cromosoma X. Está disminuido el factor VIII (hemofilia A) o el factor IX (hemofilia B) de la coagulación. Las mujeres son esencialmente portadoras, aunque no enfermas.

Cuando existe disminución notoria del nivel de factor VIII o IX, ocurre sangrado espontáneo e importante, en especial hemartrosis y hematomas musculares. El factor disminuido o disfuncional, como causa de hemofilia, tiene una base molecular (inversión, mutación puntiforme o sin sentido, inserción o delección). La vía afectada por el trastorno es intrínseca, y el análisis para su evaluación es el tiempo parcial de tromboplastina activado. La concentración del factor determina la gravedad de la hemofilia, que puede ser grave ($\leq 1\%$), moderada (1-5 %) o ligera (6-30 %).

Varias investigaciones incluyen, además del tiempo parcial de tromboplastina activado y la cuantificación de factores, el estudio genético y la detección de posibles inhibidores circulantes.

Tratamiento

Los pacientes hemofílicos requieren atención integral. Se comienza después de un abordaje venoso cuidadoso, la hemoterapia sustitutiva precoz ante episodios de sangrado o sospechas de que va a ocurrir.

El tratamiento de elección es el concentrado de factor en déficit (VIII en la hemofilia A y IX en la hemofilia B), tanto durante las crisis hemorrágicas de cualquier localización como antes de la realización de procedimientos invasivos.

Es importante la educación del paciente para la autoadministración del concentrado tan pronto advierte la sospecha de crisis hemorrágica, lo cual minimiza la extensión del sangrado y la cantidad del factor necesaria para el tratamiento. Se debe calcular la dosis del factor deficitario en dependencia del sitio y la magnitud de la hemorragia. Existen tablas muy útiles para decidir el tratamiento de reposición.

Ante la falta de concentrado es factible el empleo de crioprecipitado (dosis: peso en kg x nivel deseado de factor) o de plasma fresco congelado (dosis: 10-20 mL/kg/dosis).

Los inhibidores de la fibrinólisis, tales como el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico administrados en forma sistémica u oral son útiles para tratar las hemorragias mucosas, bucales y dentales.

La desmopresina a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ por vía intravenosa se puede usar en el tratamiento de las hemorragias menores y en la prevención de hemorragias en los procedimientos quirúrgicos, particularmente en pacientes con hemofilia A leve o moderada. Existe una formulación para la nebulización intranasal.

Los inhibidores adquiridos, como complicación del tratamiento de reposición, demandan una conducta especial, según sea la titulación del inhibidor del factor. El tratamiento comprende dosis elevadas del factor en los pacientes "bajos respondedores" (5-10 U Bethesda/mL) e inmunosupresión, plasmaféresis e IgG intravenosa en "altos respondedores" (más de 10 U Bethesda/mL).

La atención integral al paciente hemofílico requiere de una institución especializada, con equipo multidisciplinario dirigido por el hematólogo y comprende cuidados generales y necesidades médicas, estomatológicas, familiares y sociales, además del seguimiento apropiado, los estudios periódicos, el manejo de las inmunizaciones e infecciones y el consejo genético.

Trastornos de la hemostasia en la enfermedad hepática

En estos pacientes aparece una síntesis defectuosa de los factores de la coagulación y prolongación de los tiempos en las pruebas para su estudio, principalmente el tiempo de protrombina. Además, en la colestasis hepática se reduce la absorción de vitaminas liposolubles y, con ello, las cantidades de factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X).

Es importante la reducción de la síntesis de trombotopoyetina, con la consecuente trombocitopenia. Generalmente, aunque se reduzca la síntesis de la mayoría de las proteínas hemostáticas, están incrementados los niveles de factores VIII y von Willebrand.

En la enfermedad hepática crónica hay un aumento del potencial fibrinolítico, debido a la insuficiencia para metabolizar el AP-t. Asimismo, la agregación plaquetaria es inhibida por la ingestión aguda de alcohol.

Puede haber disfibrinogenemia, por el fallo en la remoción enzimática normal de ácido siálico del fibrinógeno, con el consiguiente daño de la polimerización. Ocurre, sin embargo, una reducción similar en la producción de anticoagulantes fisiológicos —en paralelo con la disminución de factores de la coagulación—, y la hemostasia tiende a un balance en la enfermedad hepática crónica, con una generación de trombina casi siempre normal.

Trastornos de la hemostasia en la enfermedad renal

Como resultado de la uremia, se produce sangrado (equimosis, púrpura, epistaxis, sangrado por sitios de punción) debido a la disfunción plaquetaria.

El trastorno plaquetario obedece al factor von Willebrand disfuncional, la disminución de la producción de tromboxano, el aumento de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), toxinas urémicas, anemia y gránulos plaquetarios alterados.

El tapón plaquetario no se forma adecuadamente, como resultado de los referidos y complejos cambios que inducen la disfunción plaquetaria.

La anemia casi siempre acompaña la enfermedad renal y conduce a la pérdida del flujo laminar en las arteriolas, lo que afecta la presión de las plaquetas y el plasma sobre el endotelio. Entonces, se prolonga el tiempo de sangrado que se corrige con el tratamiento de la anemia. La fibrinólisis puede dañarse también en los pacientes con enfermedad renal.

Bibliografía

- Allford, S. L., Hunt, B. J., Rose, P., and Machin, S. J. (2003). Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *British journal of haematology*, 120. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x/asset/j.1365-2141.2003.04049.x.pdf?v=1&t=j44imjga&s=404096d67107b2afe736768f5c037491b9461726>
- Angstwurm, M. W., Dempfle, C. E. and Spannagl, M. (2006). New disseminated intravascular coagulation score: a useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Critical Care Medicine*, 34. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424708>
- Aparicio Suárez, J. L. (2006). Trastornos de la coagulación en el paciente grave. En: Caballero López, A. (ed.) *Terapia Intensiva*. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Arango, M. (2011). Coagulación intravascular diseminada. *latreia* 23 (4): 344-353.
- Bakhtiari, K., Meijers, J. C., De Jonge, E., and Marcel, L. (2004). Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Critical care medicine*, 32. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599145>.
- Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. (2014). *N Engl J Med* 370 (9): 847-859.

- Dhainaut, J. F., Shorr, A.F., Macias, W. L., et al. (2005). Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Critic Care Med* 33: 341-348.
- Fondevila, C. (2012). Coagulación intravascular diseminada. SAH Suplemento, 16: 36-40.
- George, J. (2006). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354: 1927,.
- Innerhofer, P., Westermann, I., Tauber, H., et al. (2013). The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury* 44: 209-216.
- Isbister, G. K. (2010). Snake bite doesn't cause disseminated intravascular coagulation: Coagulopathy and thrombotic microangiopathy in snake envenoming. *Semin Thromb Hemost* 444.
- Ker, K., Edwards, P., Perel, P., et al. (2012). Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 344: e3054.
- Levi, M., Seligson, U. (2010). Disseminated intravascular coagulation. Williams hematology: chapter 130.
- Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 145: 24-33.
- Levi, M., Opal, S. M. (2006). Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 10: 22.
- Levi, M., van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 38: S26.
- Levi, M., Meijers, J.C. (2010). Which laboratory test are most useful? *Blood Rev* 14(3).
- Levi, M. (2013). Disseminated Intravascular Coagulation. Basic Principles and Practice 6th ed. 2001-2012.
- (2007). Disseminated intravascular coagulation. *Critic Care Med* 35: 2191.
- (2010). Japanese consensus for disseminated intravascular coagulation (DIC): is it a small world after all? *Thromb Res* 125 (1): 4-5.
- Lowenberg, E. C., Meijers, J. C., Levi, M. (2010). Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *Neth J Med* 68: 242.
- Montagnana, M. (2010). Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 36: 404-418.
- Páramo, J. A. (2006). Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin (Barc)* 127 (20): 785-789.
- Raza, I., Davenport, R., Rourke, C., et al. (2013). The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 11: 307-314.
- Rourke, C., Curry, N., Khan, S., et al. (2012). Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 10: 1342-1351.
- Trejo, K. C., Cuevas, J. E., Villalobos, J. A., et al. (2013). Coagulación intravascular diseminada (CID) durante el perioperatorio y postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología* 36 (2): 105-113.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Dra. Olga Lidia Alonso Mariño

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) fue descrita por *Moschowitz* en 1924 y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, manifestaciones neurológicas remitentes, trastornos renales y fiebre. La oclusión de arteriolas y capilares de varios órganos por microtrombos hialinos, compuestos fundamentalmente por plaquetas, es típica de este trastorno.

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual estimada de 4 a 11 pacientes por millón de habitantes y una mortalidad, que alcanzaba antes de la introducción del tratamiento con recambio plasmático, alrededor del 90 %.

En la mayoría de los casos es idiopática, aunque en un escaso número de ellos está asociada con situaciones clínicas variables tales como infecciones bacterianas o virales (VIH), agentes tóxicos y drogas (clopidogrel, ticlopidina y quinina), así como trastornos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, tiroiditis y síndrome antifosfolípido.

La púrpura trombocitopénica trombótica ocurre primariamente en adultos, con preferencia en las mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En los niños se presenta un cuadro similar, el síndrome urémico hemolítico, con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, aunque a diferencia de la púrpura trombocitopénica trombótica, se acompaña casi siempre de insuficiencia renal aguda.

Patogenia

La PTT es una enfermedad microvascular que involucra las arteriolas, los capilares y respeta las vénulas en todo el cuerpo. La lesión vascular consiste en pequeños trombos plaquetarios que ocluyen parcialmente los vasos sanguíneos y se adosan a las células endoteliales proliferativas. Esta oclusión incompleta altera la hemodinámica y provoca que el paso del flujo de sangre a través de los canales ocasione daño a los eritrocitos, los cuales se fragmentan y adoptan la forma de esquistocitos.

Los microtrombos tienen una apariencia granular fina en la microscopia de luz y son positivos cuando se colorean con Giemsa o *periodic acid Schiff* (PAS); los estudios con microscopia electrónica e inmunofluorescencia han revelado que estos microtrombos contienen fundamentalmente fibrina y plaquetas, pero en ocasiones el complemento y las inmunoglobulinas pueden estar presentes en su composición; existe hiperplasia de las células endoteliales, las cuales sobrecrecen arriba del trombo y causan la apariencia de una localización subendotelial de este. Las lesiones vasculares se diseminan y no respetan casi ningún órgano; los más gravemente afectados son los riñones, cerebro, páncreas, corazón, bazo y glándulas suprarrenales; en mucha menor frecuencia y gravedad pueden afectarse los pulmones, el sistema gastrointestinal, vesícula, músculo esquelético, retina, glándula pituitaria, ovarios, útero y testículos.

Las biopsias gingivales, de piel y médula ósea pueden evidenciar las lesiones antes descritas entre el 30 y el 50 % de los casos; con frecuencia se ven áreas hemorrágicas adyacentes a los vasos lesionados, razón por la cual la zona donde se implantan las plaquetas son las preferidas para tomar una biopsia de piel.

Fisiopatología

En 1982 se documentó la relación del factor de von Willebrand con la patogénesis de la púrpura trombocitopénica trombótica pues en estos pacientes se encontraron multímeros de von Willebrand inusualmente grandes, los cuales estaban ausentes en personas sanas. La presencia de este factor inusualmente grande causa agregación intravascular de las plaquetas y trombosis, que después conduce a la anemia microangiopática y al daño orgánico isquémico por trombosis hialina plaquetarias.

En 1996 se descubrió una proteasa encargada de “clivar” el factor de von Willebrand en el plasma humano, y se denominó ADAMTS 13 por al acrónimo del inglés de la familia de metaloproteasas (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats*) y se ha encontrado que los pacientes con déficit de esta proteasa que tiene una actividad menor que el 5 % padecen más tarde púrpura trombocitopénica trombótica.

Las manifestaciones clínicas se desarrollan debido a la deficiencia grave (menor que el 5 %) de la actividad de la ADAMTS 13, metaloproteína encargada de fraccionar las moléculas de von Willebrand de muy elevado peso molecular recién sintetizadas, principalmente, por las células endoteliales y, en menor grado, por las plaquetas. Estas moléculas de gran tamaño del factor de von Willebrand circulan libremente en los diferentes órganos y provocan adhesión plaquetaria con posterior agregación de estas y destrucción eritrocitaria intravascular, lo cual genera microtrombosis que da lugar a la anemia hemolítica microangiopática con los clásicos esquistocitos visualizados en la sangre periférica. Todo lo anterior causa un aporte deficiente de nutrientes y de O₂ a nivel hístico corporal, por lo que aparecen hallazgos a nivel renal y del sistema nervioso central.

Los pacientes sin deficiencia grave de ADAMTS 13 no pueden ser catalogados con diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica; la otra importancia de la determinación del ADAMTS 13 radica en que los niveles de actividad de esta metaloproteína son indicadores de pronóstico, pues niveles mayores que el 10 % se asocian a mejoría clínica y hematológica y si son menores, ocurre lo contrario.

La forma idiopática adquirida sucede debido a la presencia de autoanticuerpos (gran mayoría del isotipo IgG, particularmente IgG1 e IgG4 y un escaso porcentaje de la subclase IgM e IgA) que funcionan como inhibidores enzimáticos.

La forma secundaria, en cambio, se encuentra asociada a alguna enfermedad de base como padecimientos hepáticos, infecciones bacterianas o virales, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias (linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, timoma, adenocarcinomas, cáncer de mama, sarcoma de Ewing, etc.), trasplante de médula ósea o al consumo de fármacos como quimioterapéuticos (cisplatino, mitomicina C, bleomicina y gemcitabina), inmunomoduladores (ciclosporina), inhibidores de calcineurina (tacrolimus) y otros como ketorolaco, estrógenos conjugados, tamoxifén, quinina, sildenafil y valaciclovir. También se han encontrado niveles disminuidos de ADAMTS 13 en ancianos mayores de 65 años, en recién nacidos y en los últimos dos trimestres del embarazo.

Se ha sugerido que la púrpura trombocitopénica trombótica familiar o congénita, también denominada crónica recurrente o síndrome de Upshaw-Schülman, es consecuencia de mutaciones de genes ligados a la ADAMTS 13, mientras que la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida por lo general es causada por anticuerpos que inactivan esta enzima. Sin embargo, los mecanismos que provocan la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida no están totalmente esclarecidos, y se han implicado otros elementos en su patogenia como la presencia de anticuerpos antiglicoproteína IV que inhiben la unión de la ADAMTS 13 a la célula endotelial, daño endotelial y presencia de inductores de la agregación plaquetaria.

Diagnóstico

En un principio esta enfermedad fue definida por una “pentada” (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, manifestaciones neurológicas remitentes, trastornos renales y fiebre), pero solo está presente en el 40 % del diagnóstico de los pacientes. La identificación precoz de la púrpura trombocitopénica trombótica es decisiva, ya que permite un tratamiento rápido y eficaz, con lo que se evita la evolución fatídica de estos enfermos.

En la práctica, debido a que la determinación de la ADAMTS 13 no es habitual en la mayoría de los laboratorios y a la urgencia de imponer un tratamiento, el diagnóstico sigue siendo clínico. Para diagnosticar púrpura trombocitopénica trombótica es suficiente una anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, la presencia de esquistocitos en sangre periférica y una prueba de antiglobulina negativa, así como deben excluirse otras microangiopatías trombóticas y anemias hemolíticas mecánicas.

De todos modos, la demostración del déficit grave de ADAMTS 13 es diagnóstica para la púrpura trombocitopénica trombótica idiopática, si es posible debe realizarse. Además, hoy día los métodos diagnósticos son más sencillos, rápidos y fiables, y por lo general detectan bien tanto el déficit grave de ADAMTS 13 como la presencia de sus inhibidores.

Signos y síntomas clínicos

Entre los signos clínicos, los más frecuentes son las alteraciones neurológicas, típicamente fluctuantes y recurrentes, pueden aparecer hasta en el 90 % de los pacientes durante la enfermedad y con presentación muy variable (confusión, cefalea, parestesias, disfasia y afasia).

La incidencia de insuficiencia renal es muy variable y puede oscilar desde menos del 10 % hasta más del 75 %, aunque suele ser leve y el fracaso renal agudo es raro. La fiebre, el quinto hallazgo clásico en este cuadro, puede estar presente hasta en el 60 % de los pacientes al realizar el diagnóstico, aunque en menos del 25 al 30 % de ellos es alta (más de 38,8 °C).

Los cambios hematológicos se caracterizan por la trombocitopenia con manifestaciones cutáneas evidenciadas por hemorragias petequiales en las extremidades inferiores (Véase fig. 111.1); otras áreas de hemorragias de pequeña magnitud pueden afectar la mucosa orofaríngea nasal, retina, SNC, sistema gastrointestinal, pulmón y el tracto genitourinario. Llama la atención que a pesar de la trombocitopenia que casi siempre es grave, esta enfermedad no se caracteriza por tener sangrados abundantes ni coagulación intravascular diseminada, tampoco otros trastornos graves de la coagulación sanguínea.

Otros hallazgos menos comunes son la aparición de dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, pancreatitis y alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, infartos, *shock* cardiogénico y muerte súbita).

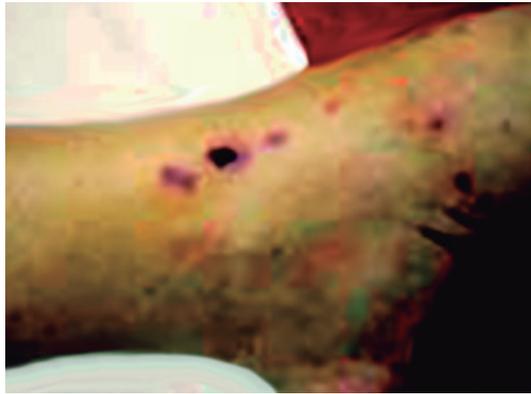


Fig. 111.1. Hemorragias petequiales en las extremidades inferiores de un enfermo con púrpura trombocitopénica trombótica.

Hallazgos de laboratorio

Un hallazgo prácticamente constante es la presencia de anemia hemolítica intravascular regenerativa (con reticulocitos elevados) y con una prueba de antiglobulina directa negativa. Son característicos también los esquistocitos en proporción variable (Véase fig. 111.2), la policromatofilia y, en ocasiones, los hematíes nucleados, que representan tanto la eritropoyesis compensadora por la intensa hemólisis como la lesión de la barrera vascular medular. Junto con los datos de laboratorio típicos (hemoglobinuria, haptoglobina baja) destaca la gran elevación de la cifra de lactatodeshidrogenasa sérica, reflejo tanto de la destrucción eritrocitaria como de la isquemia tisular.

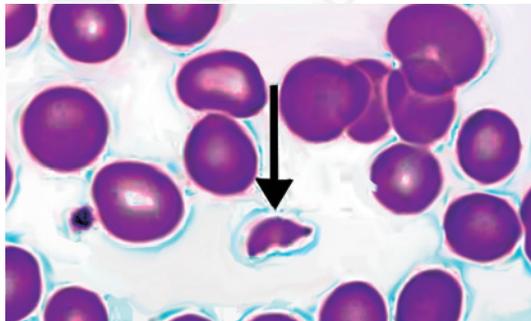


Fig. 111.2. Esquistocito en lámina periférica, hallazgos de laboratorio característicos de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica.

La trombocitopenia es un hallazgo constante, de intensidad variable, pero casi siempre con cifras de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$, aunque las hemorragias graves son raras y predominan de forma paradójica los signos trombóticos. Desde el punto de vista clínico, la púrpura es poco importante y hasta puede estar ausente. Otros datos de laboratorio frecuentes son la leucocitosis moderada y la elevación de la cifra de bilirrubina. Por último, los estudios básicos de coagulación suelen ser normales.

El examen de la médula ósea no es necesario en esta enfermedad, pero si por alguna razón se indicara un medulograma, se puede hallar un proceso reactivo a la hemólisis y a la trombocitopenia, con hiperplasia de los sistemas eritropoyético y megacariopoyético; de manera ocasional pueden identificarse cambios megaloblásticos que responden bien a la administración de ácido fólico.

Tratamiento

La púrpura trombocitopénica trombótica es una emergencia hematológica, el éxito del tratamiento depende en general de un diagnóstico precoz y de las posibilidades terapéuticas.

Se ha demostrado que el recambio plasmático es la terapéutica más eficaz en la púrpura trombocitopénica trombótica y se considera el tratamiento de elección de estos pacientes. Ha disminuido la mortalidad desde el 90 % hasta el 10 al 20 %.

La eficacia del recambio plasmático en esta enfermedad probablemente está relacionada con la eliminación de los multímeros de FvW de gran tamaño, de los anticuerpos contra la ADAMTS 13 y el reemplazo de la actividad de la enzima. Las complicaciones del recambio plasmático no son frecuentes y los beneficios superan en gran medida los riesgos; la mayoría están relacionados con la inserción de un catéter, hemorragia, sepsis y trombosis venosa.

Esquema terapéutico recomendado para el recambio plasmático

Inicio. El recambio plasmático debe iniciarse lo antes posible, idealmente en las primeras 24 h tras el diagnóstico, ya que su demora se ha relacionado con un peor pronóstico.

Frecuencia. Los recambios plasmáticos deben realizarse diariamente hasta alcanzar la respuesta (recuento de plaquetas superior a $150 \times 10^9/L$, normalización de la lactatodeshidrogenasa en plasma, incremento de la hemoglobina y desaparición de los síntomas y los signos relacionados con la enfermedad).

Volumen del recambio. Aunque la eficacia del recambio plasmático está directamente relacionada con el volumen de plasma que se recambia, hay que tener en cuenta que los efectos adversos asociados se incrementan de forma proporcional con el volumen procesado. En este sentido, existe acuerdo en que el volumen del recambio debe ser entre 1 y 1,5 veces el volumen plasmático.

Duración. Aunque no existen estudios que lo demuestren, la experiencia aconseja continuar los recambios plasmáticos hasta al menos 48 h después de alcanzar la respuesta.

Solución de reposición. El recambio plasmático se realiza con plasma fresco congelado y, aunque se han indicado otras soluciones de reposición, no existen datos suficientes que permitan afirmar la superioridad de ninguna de estas.

En un paciente con púrpura trombocitopénica trombótica en quien se encuentre una infección por VIH, debe iniciarse junto con el recambio plasmático el tratamiento antirretroviral con triple o cuádruploterapia, tan pronto como se haga el diagnóstico.

Glucocorticoides

Es práctica habitual en el tratamiento de primera línea de estos pacientes la administración de glucocorticoides. Se administra metilprednisolona 1 g por vía i.v. diario durante 3 días consecutivos o prednisona 1-2 mg/kg/día, simultáneamente con los recambios plasmáticos. Su uso se basa en la patogenia autoinmunitaria habitual de este trastorno.

Esplenectomía

Como en otras enfermedades de origen autoinmunitario, la esplenectomía ha desempeñado un papel importante en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica y, antes de la introducción de los recambios plasmáticos, formaba parte del tratamiento de primera línea. Si se considera que actualmente presenta menos morbilidad y mortalidad, la esplenectomía puede ser una opción aceptable para los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica y recaídas múltiples y con anticuerpos anti-ADAMTS 13.

Vincristina

El uso de este fármaco en la púrpura trombocitopénica trombótica se remonta a la década de 1970 y aun hoy no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Como en la mayoría de los tratamientos de segunda línea, los únicos trabajos publicados corresponden a casos aislados o a series muy cortas de pacientes. En general, se observa un incremento rápido del recuento plaquetario (alrededor del quinto día después de la administración), aunque transitorio o sin clara asociación a la respuesta. Además, no existe un esquema de tratamiento establecido y la neurotoxicidad asociada es un factor limitante para su empleo, por lo que debería reservarse para el tratamiento de los casos con púrpura trombocitopénica trombótica resistentes a otros tratamientos médicos.

Otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida, ciclosporina A e inmurán se han empleado en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente, aunque no se recogen estudios sistemáticos con conclusiones claras sobre su posible eficacia.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos B, del que recientemente se ha constatado su eficacia en muchos trastornos de base autoinmunitaria. En la púrpura trombocitopénica trombótica, su eficacia parece deberse a una disminución de la población linfocítica B y a la reducción en la síntesis de anticuerpos anti-ADAMTS 13. La pauta óptima de dosis y frecuencia aún no se ha establecido, y por lo general se ha administrado la empleada en el tratamiento de pacientes con linfoma (375 mg/m², una vez a la semana durante cuatro semanas).

Las drogas antiagregantes se han administrado también, aunque su uso ha sido muy discutido. Su empleo no se ha asociado a mayor tasa de remisiones, no existen ensayos clínicos que respalden su uso y algunos grupos han constatado un incremento de las complicaciones hemorrágicas.

Por último, cabe recordar que la ticlopidina o el clopidogrel pueden ocasionar cuadros de púrpura trombocitopénica trombótica, por lo que están contraindicada su administración a estos pacientes.

Tratamiento de soporte

La transfusión de concentrado de eritrocitos debe administrarse para mantener cifras de hemoglobina por encima de 80 g/dL y de acuerdo con la clínica del paciente, especialmente si tiene daño cardíaco o en presencia de hemólisis intensa. Se requiere suplemento de ácido fólico durante la hemólisis aguda.

Debido al riesgo de futuros eventos trombóticos, la administración de concentrado de plaquetas está contraindicada, a menos que las manifestaciones hemorrágicas durante la trombopenia grave constituyan un peligro para la vida.

El riesgo de tromboembolismo venoso nunca se ha asociado a la púrpura trombocitopénica trombótica, pero este está aumentado, entre otras razones, por tratarse de un paciente con menos movilidad y en estado crítico, por lo que se recomienda la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular cuando las plaquetas estén por encima de $50 \times 10^9/L$.

Bibliografía

- Balduini, C. L., et al. (2010). High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Annals of Hematology*, 89: 591-6. Recuperado de: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00494349/document>
- Beloncle, F., Buffet M., and Coindre, J. P. (2012). Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*, 52 (11): 2436-2444. doi: 2436-2444.
- Caramazza, D., et al. (2010). Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Blood Transfus*, 8: 203-10. doi:0.2450/2009.0101-09
- Cataland, S. R., Yang, S., and Wu, H. M. (2012). The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 157: 501-503. doi:0.1111/j.1365-2141.2012.09030.x
- Chemnitz, J. M., Uener, J., Hallek, M., and Scheid, C.H. (2010). Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Annals of hematology*, 89 (10): 1029-33. Recuperado de: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00529918/document>
- Coppo, P., and Veyradier, A. (2012). Current management and therapeutic perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med*, 41(3): 1-14. Recuperado de: http://www.marih.fr/website/datedev/article/file/1245412180251562016/management_ttp.pdf
- De la Rubia, J., Contreras, E., and Del Río-Garma, J. (2011). Púrpura trombocitopénica trombótica. *Medicina Clínica*, 136 (12): 534-40. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.011
- Fragoso, J., et al. (2013). Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome). Case Report and Review of the Literature. *Rev Hematol Mex*, 14: 91-5
- Froehlich-Zahnd, R., et al. (2012). Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 97(2): 297-303. doi:10.3324/haematol.2011.051433
- Froissart, A., Buffet, M., Veyradier, A., Poullin, P., Provôt, F., et al. (2012). Efficacy and safety of firstline rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Critical Care Medicine*, 40(1): 104-11. doi:10.1097/CCM.0b013e31822e9d66
- George, J. N., and Al-Nouri, Z. L. (2012). Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *American Society of Hematology*, 604-9. Recuperado de: <https://redbook.streamliners.co.nz/Hematology-2012-George-604-9.pdf>
- George, J. N. (2010). How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 116 (20): 4060-9. Recuperado de: <http://www.ouhsc.edu/platelets/TTP/TTP%20Publications/pub4.pdf>
- George, J. N., Chen, Q., Deford, C. C., and Al-Nouri, Z. (2012). Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apher*, 2012; 27 (6): 302-11. doi:10.1002/jca.21248
- Hart, D., et al. (2011). Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura-favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *British Journal Haematology*, 153: 515-9. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08636.x/full>

- Honda, K., Hidaka, S., and Kobayashi, S. (2011). Successful treatment with cyclosporine of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids and plasma exchange. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15(2): 215-7. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00904.x
- Hovinga, J. A., et al. (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 115(8): 1500-11. Recuperado de: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/8/1500.full.pdf?ssoc-checked=true>
- James, N. G. and Zayd, L. A. (2012). Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *American Society of Hematology*, 604-9. Recuperado de: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/604.full.pdf+html>
- James, N., and George, M. D. (2006). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*, 354 (18): 1927-35. Recuperado de: http://brando.med.uiuc.edu/depts_programs/sciences/clinical/internal_med/rituximab/Curriculum/Critical%20Care%20Literature/Hematology/TTP.pdf
- Kremer, J. A., Vesely, S. K., Terrell, D. R., et al. (2010) Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 115(8):1500-11. Recuperado de: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/8/1500.full.pdf?ssoc-checked=true>
- Kumar, A. K., Abbas, N. F., and Aster, J. C. (2010). Red blood cell and bleeding disorder. En: Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., y Aster J.C. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 8va. Philadelphia: Elsevier. P. 375-7.
- Lechner, K., and Obermeier, H. L. (2012). Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine*, 91(4): 195-205. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Hanna_Obermeier/publication/228066207_Cancer-Related_Microangiopathic_Hemolytic_Anemia_Clinical_and_Laboratory_Features_in_168_Reported_Cases/links/00b495326c1155466d000000/Cancer-Related-Microangiopathic-Hemolytic-Anemia-Clinical-and-Laboratory-Features-in-168-Reported-Cases.pdf
- McDonald, V., Manns, K., MacKie, I. J., Machin, S. J., and Sculli, M. A. (2010). Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis Haemostasis*, 8(6): 1201-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
- Moschowitz, E. (2012). Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*, 24: 21-4. Recuperado de: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)61223-3/references](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)61223-3/references)
- Niu, J., Mims, M. P., Mims, M. P., and More, S. (2012). Oxaliplatin-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Oncology*, 30(31): 9-7. Recuperado de: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.42.5082>
- Olaya, V., Montoya, J. P., Benjumea, A. M. Gálvez, K., and Combariza, J. F. (2012). Púrpura trombocitopénica trombótica. Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco frecuente y de alta mortalidad. *Acta Medica Colombiana*, 37(4): 201-6. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v37n4/v37n4a06.pdf>
- Peyvandi, F., Palla, R., and Lotta, L. A. (2010). Pathogenesis and treatment of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 95(9): 1444-47. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930942/>
- Peyvandi, F. et al. (2010). ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis Haemostasis*, 8: 631-40. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2010.03761.x/full>
- Radhi, M., and Carpenter, S. L. (2012). Thrombotic microangiopathies. International Scholarly Research Network. *Hematology*, 20-12. doi:10.5402/2012/310596
- Rock, G. A. (2000). Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 109(3), 496-507. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01941.x
- Saad, Al, Q. (2011). Acute renal failure and severe rhabdomyolysis in a patient with resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal General Medicine*, 4: 687-9. doi: 10.2147/IJGM.S20815
- Salazar, Morales, M. M., y Reyes, Castro, M. M. (2013). Púrpura trombocitopénica trombótica. Informe de un caso y revisión de la fisiopatología. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 56(1):30-8.
- Scully, M., McDonald, V., Cavenagh, J., Hunt, B., Longair, I., et al. (2011). A phase II study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired change in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 118(7): 1746-53. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131
- Shah, N., Rutherford, C., Matevosyan, K., Shen, Y. M. and Sarode, R. (2013). Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Brisbane Journal Haematology*, 163(4): 514-9. doi: 10.1111/bjh.12569.

- SomS, Deford CC, Kaiser, M. L., Terrell, D.R., Kremer, J. A., et al. (2012). Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion*, 52(12): 2525-32. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x.
- Suzumori, N., Obayashi, S., Kumagai, K., Goto, S., Yoshida, A., et al. (2012). Case of Microangiopathic Anti-phospholipid-Associated Syndromes during pregnancy: Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*, 2012, doi: 10.1155/2012/827543
- Taleb, A., Ayatollah, S., Hamid, M., and Arezou, A. (2011). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Medical Science*, 16(3): 353-7. Recuperado de: <http://jrms.mui.ac.ir/index.php/jrms/article/view/6704/2590>
- Terrell, D. R., Williams, L. A., Vesely, S. K., Lammle, B., Hovinga, J. A., et al. (2005). The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura haemolytic uremic syndrome: All patients, idiopathic patients and patients with severe ADAMTS. 13 deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(7): 1432-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01436.x
- Timothy, D., Rurali, E., Wadsworth L., Wu, J. K. Moore, J. C. et al. (2012). Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) with two novel mutations. *Pediatric Blood Cancer*, 2012(59): 1296-8. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Erica_Rurali/publication/223970472_Congenital_thrombotic_thrombocytopenic_purpura_cTTP_with_two_novel_mutations/links/57bc179b08ae9fdf82f13867.pdf
- Tonaco, L. C., Rios, D. R., Vieira, M. L., Carvalho, M. G., and Dusse, L. M. (2010). Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. *Revista Brasileira Hematologia*, 32(2): 155-61. doi: 10.1590/S1516-84842010005000043
- Tsai, H. M. (2010). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology*, 91: 1-19. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159000/>
- Tsai, H. M. (2013). Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *The American Journal of Medicine*, 126(3): 200-9. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934312008030>
- Tun, N. M., and Villani, G. M. (2012). Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34(3): 347-59. doi: 10.1007/s11239-012-0723-9
- Walia, S. S., Walia, M. S., Walia, H. S. (2011). Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with vincristine in a Jehovah's witness. *Asian Journal of Transfusion*, 5(2): 180-1. doi 10.4103/0973-6247.83255

TROMBOCITOPENIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Dr. Bárbaro Medina Rodríguez

La trombocitopenia es un trastorno hematológico común en el paciente en estado crítico. En un estudio reciente, se define como un recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/L$, y estuvo presente entre el 8,3 y el 67,6 % de los pacientes adultos al ingreso en la unidad de cuidados intensivos, y entre el 13 y el 44 % la adquirieron durante su estadía en ella; pero es más frecuente en pacientes ingresados en la UCI por causas quirúrgicas o traumatismos que por complicaciones médicas.

Se conoce que la trombocitopenia constituye un factor predictivo, independiente de mortalidad en adultos en varios marcadores pronósticos (MODS, SAPS, APACHE) y se asocia a sangrado. Con frecuencia provoca que los médicos difieran procedimientos invasivos que pudieran ser necesarios en este contexto, lo cual altera por tanto el plan de cuidados para el paciente. La trombocitopenia, además, provoca complicaciones en los pacientes con menor edad: alrededor del 20 al 50 % de los neonatos graves desarrollan trombocitopenia, incluso entre el 5 y el 10 % llegan a presentar recuentos plaquetarios inferior a $50 \times 10^9/L$.

A diferencia de la trombocitopenia inducida por la quimioterapia, la que se asocia con el ingreso en cuidados intensivos es de carácter multifactorial y se desarrolla como resultado de infecciones, inflamación y consumo de factores de la coagulación. Con frecuencia, el recambio plaquetario está aumentado en el paciente en estado crítico (Véase tabla 112.1).

Tabla 112.1. Mecanismos más frecuentes de ocurrencia de trombocitopenia en la UCI

Mecanismo	Fisiopatología	Causas
Seudotrombocitopenia (trombocitopenia espúrea)	Agregación de plaquetas en los tubos de recolección de la muestra sanguínea	<ul style="list-style-type: none"> - Coagulación de la muestra sanguínea - Agregación plaquetaria ex vivo inducido por EDTA - Satelitismo plaquetario/formación de rosetas con los leucocitos - Seudotrombocitopenia inducida por inhibidores de GP IIb/IIIa - Macroplaquetas (raro, pacientes con trastorno plaquetario hereditario de plaquetas gigantes)
Hemodilución (trombocitopenia dilucional)	Hemodilución debido a la administración de cantidades masivas de componentes sanguíneos que no contienen plaquetas o fluidos intravenosos	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión de fluidos - Transfusión de concentrado de eritrocitos y plasma

Tabla 112.1. Continuación

Mecanismo	Fisiopatología	Causas
Consumo plaquetario incrementado	Destrucción no inmune	<ul style="list-style-type: none"> - Sangrado mayor - Sepsis, <i>shock</i> séptico (bacteriemia, fungemia) - Malaria (áreas endémicas) - Coagulación intravascular diseminada aguda (trauma, quemaduras, <i>shock</i>, infecciones, leucemia promielocítica, complicaciones obstétricas [síndrome de HELLP, eclampsia, embolismo de líquido amniótico]) - CID crónica (enfermedades malignas, grandes aneurismas aórticos, grandes hemangiomas) - Hiperfibrinólisis (cirrosis hepática, cáncer metastásico de próstata u ovario) - Hemofagocitosis - Trastornos tromboticos microvasculares (PTT, SHU) - Circulación extracorpórea con gran superficie de exposición (hemofiltración, asistencia pulmonar extracorpórea) - Dispositivos intravasculares (bomba de balón intraaórtica, dispositivos de asistencia cardíaca) - Embolismo pulmonar grave/trombosis grave
Incremento de la destrucción plaquetaria	Inmune mediado por drogas	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia inducida por heparina - Trombocitopenia dependiente de drogas
	Inmune no mediado por drogas	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones graves (sepsis, fiebre hemorrágica [dengue], anticuerpos con reactividad cruzada) - Trombocitopenia autoinmune (autoanticuerpos antiplaquetarios) - Púrpura posttransfusional pasiva y activa (aloanticuerpos antiplaquetarios)
Disminución de la producción plaquetaria	Supresión de la médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos tóxicos sobre la médula ósea (drogas, intoxicaciones) - Infecciones graves (toxinas bacterianas) - Desnutrición grave - Mielodisplasia y leucemias - Infiltración medular por cáncer - Hepatopatías crónicas - Alcoholismo crónico con déficit de folatos - Radiaciones - Demora del implante después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
Aumento del secuestro de plaquetas	Secuestro plaquetario en el bazo y no en la circulación	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperesplenismo - Hipotermia

Conceptos

Trombocitopenia. De forma tradicional se ha definido la trombocitopenia como un recuento plaquetario menor que $150 \times 10^9/L$, pero con el paciente en estado crítico, varios autores han sugerido que se considere el valor de inferior a $100 \times 10^9/L$, debido a la ausencia de sangrado clínicamente significativo con cifras de plaquetas entre 100 y $150 \times 10^9/L$. En la unidad de cuidados intensivos los recuentos plaquetarios menores que $100 \times 10^9/L$ se relacionan con un incremento en unas 10 veces del riesgo de sangrado. Las cifras menores se vinculan aun con mayores riesgos de hemorragia, especialmente recuentos menores que $50 \times 10^9/L$. Las hemorragias cerebrales espontáneas no suelen ocurrir hasta que la cifra de plaquetas desciende por debajo de $10 \times 10^9/L$.

Trombocitopenia grave. El recuento plaquetario es menor que $50 \times 10^9/L$. El sangrado quirúrgico es infrecuente con recuentos plaquetarios superior a $50 \times 10^9/L$, y los datos en pacientes oncológicos indican que el riesgo de sangrado espontáneo no se incrementa hasta un descenso por debajo de $20 \times 10^9/L$ y quizás de hasta inferior a $10 \times 10^9/L$. En los pacientes con anemia aplásica este umbral puede ser tan bajo como $5 \times 10^9/L$.

En la mayoría de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, el contexto clínico debe sugerir la causa de la trombocitopenia y no se deben realizar procedimientos como el medulograma y la biopsia de médula ósea de manera rutinaria, pero deben considerarse cuando no exista una causa evidente o cuando esté afectada más de una línea hematopoyética.

La trombocitopenia se origina por seis mecanismos principales:

- Errores de laboratorio (trombocitopenia espúrea o pseudotrombocitopenia).
- Hemodilución (trombocitopenia dilucional).
- Aumento del consumo plaquetario (común en la UCI por traumatismos, sangrados y CID).
- Aumento de la destrucción plaquetaria (inmune).
- Disminución de la producción plaquetaria.
- Incremento del secuestro plaquetario.

Dinámica del recuento plaquetario. El recuento plaquetario es muy dinámico, y refleja la producción medular de aproximadamente 150 billones de plaquetas por día y su tiempo de sobrevivencia en la circulación sanguínea es alrededor de 7 a 10 días en condiciones normales; luego, se eliminan por las células del sistema reticuloendotelial, incluyendo el bazo. La producción plaquetaria se estimula mediante la trombopoyetina, una hormona que es secretada por el hígado, la cual se une a su receptor c-Mpl en las plaquetas, células progenitoras hematopoyéticas y en los megacariocitos medulares.

Muchos pacientes muestran una disminución significativa de los recuentos plaquetarios durante sus primeros días de estadía en la UCI. Una causa común de disminución de los recuentos plaquetarios son las cirugías mayores (p. ej., cirugía de bypass cardiopulmonar).

El nadir plaquetario ocurre entre los días del 1 al 4 después de la cirugía (por mecanismos como la hemodilución e incremento del consumo), después aparece un aumento, y llega aproximadamente al nivel anterior después de 5 a 7 días; en el paciente en recuperación el recuento plaquetario aumenta de manera significativa (de 2 a 3 veces) respecto al valor basal, cuyo pico máximo es alrededor del día +14 y se normaliza alrededor del día +21. Este rebote en el recuento plaquetario de cifras superiores a las basales, indica una respuesta fisiológica al consumo plaquetario.

Las condiciones asociadas a una disminución aguda, en el número plaquetario, provoca un incremento de la trombopoyetina circulante, que estimula la megacariopoyesis. La fisiología de la producción de plaquetas por los megacariocitos explica por qué es normal que el recuento plaquetario llegue al nadir de 1 a 4 días después de una cirugía mayor. Aun después de la administración intravenosa de agonistas de los receptores de la trombopoyetina, el sub-

secuente aumento del recuento plaquetario comienza después del tercer día, lo cual indica que es el tiempo mínimo necesario para que los megacariocitos comiencen a liberar un número aumentado de plaquetas después de un estímulo trombopoyético. Antes de la liberación de nuevas plaquetas el consumo agudo no puede ser compensado por el aumento de la producción de nuevas plaquetas.

Al menos cuatro estudios muestran que la ausencia del incremento en el número de plaquetas, luego de su disminución inicial dentro de los primeros 4 días, se asocia mucho a un aumento de la mortalidad y al ascenso de la estadía en la UCI. Tanto la presencia de trombocitopenia al día 14, como la ausencia del incremento relativo del recuento plaquetario sobre el valor basal constituyen un predictor de la mortalidad mayor que el nadir del recuento plaquetario.

Etiología

La causa de trombocitopenia en el paciente en estado crítico es multifactorial, como ya se mencionó, e involucra a uno o la combinación de los mecanismos ya expuestos.

Seudotrombocitopenia. Se debe a la agregación plaquetaria en el tubo de muestra, provocado por anticuerpos antiEDTA, por uso insuficiente de anticoagulante, formación de rosetas con los leucocitos o por la presencia de macroplaquetas. Como resultado, los contadores automatizados fallan en reconocer las plaquetas agregadas debido a su tamaño y muestran un recuento plaquetario falsamente disminuido.

Laseudotrombocitopenia puede ser provocada además por antagonistas de Gp IIb/IIIa como abciximab, integrilina o tirofiban. Hasta el 2,5 % de los pacientes que consumen estos fármacos desarrollanseudotrombocitopenia, lo que representa un tercio de los pacientes con trombocitopenia después de intervenciones coronarias. Esto se evidencia comprobando la presencia de agregados en el histograma plaquetario y realizando una lámina periférica. Debe sospecharse cuando los resultados de laboratorio no se correspondan con el cuadro clínico del paciente. Para descartarla, se toma nueva muestra del paciente con heparina o citrato y se repite la lectura en el analizador automático o se hace una lámina periférica.

Trombocitopenia dilucional. La trombocitopenia dilucional y el déficit concurrente de factores de la coagulación, pueden ocurrir seguido de la administración de grandes volúmenes de sangre durante la resucitación mediante dos mecanismos principales: la pérdida simple y el consumo sin el reemplazo adecuado. La trombocitopenia y las pruebas de coagulación alteradas se deben a que los concentrados de eritrocitos solo contienen un volumen muy reducido de plasma (entre 25 y 50 mL/unidad) y plaquetas. Este síndrome se observa con más frecuencia en pacientes con sangrado digestivo masivo o traumatismos.

Un estudio encontró que el 75 % de los pacientes que recibieron 20 U de glóbulos rojos o más, durante un periodo de 24 h desarrollaron trombocitopenia significativa (recuento de plaquetas menor que 50 000/ μ L), mientras que ningún paciente que empleó menos de 20 U de concentrado de eritrocitos tuvo recuentos plaquetarios en ese rango. Sin embargo, el uso de preespecificado de 6 a 8 U de plaquetas de donantes diferentes o 1 U de plaquetoferesis y 4 U de plasma fresco congelado por cada 10 U de sangre transfundida, debe evitarse en la mayoría de las situaciones clínicas, ya que la función medular y hepática difiere entre los diferentes pacientes. Por lo tanto, la práctica transfusional debe ser guiada por los recuentos plaquetarios y por los estudios de coagulación en lugar de serlo por fórmulas preestablecidas.

La excepción de esta regla lo constituye el paciente con politrauma masivo en el cual esta fórmula transfusional es esencial para preservar una función hemostática adecuada y obtener resultados satisfactorios en su tratamiento, en el resto de los pacientes el empleo de estos esquemas resulta en un uso excesivo de componentes sanguíneos.

La trombocitopenia dilucional puede ser causada además por hipotermia cuando se le aporta al paciente grandes volúmenes de fluidos fríos, debido a la acidosis resultante de la subperfusión y la transfusión de fluidos acidificados, y por la presencia de coagulación intravascular diseminada en algunos pacientes. La contribución de la hipotermia a la coagulopatía puede ser significativa, ya que esta afecta la activación, adhesión y agregación plaquetaria, así como la actividad enzimática de los factores de la coagulación solubles.

Trombocitopenia por aumento de la destrucción o el consumo. El incremento de la destrucción plaquetaria constituye el mecanismo más común de trombocitopenia y puede ocurrir a través de mecanismos inmunes y no inmunes.

Trombocitopenia inmune

En los pacientes con trombocitopenia inmune, los anticuerpos se unen a las plaquetas y promueven su destrucción mediante el sistema reticuloendotelial. Estos anticuerpos pueden ser tanto autoanticuerpos como aloanticuerpos. La causa más común de destrucción autoinmune plaquetaria es la trombocitopenia inmune primaria, la cual se origina por anticuerpos del subtipo inmunoglobulina G dirigidos contra las glicoproteínas plaquetarias de membrana (Gp Ib/IX o IIb/IIIa). La destrucción ocurre por unión de las plaquetas cubiertas por anticuerpos a los macrófagos esplénicos y hepáticos por sus receptores FC, además, se reconoce que existen supresiones inmunes de la megacariopoyesis y del desarrollo plaquetario, lo que contribuye a la disminución de la producción medular de plaquetas.

Los pacientes con trombocitopenia inmune primaria usualmente presentan sangrados mucosos, y trombocitopenia en los análisis sanguíneos de rutina. Los sangrados graves, tales como la hemorragia intracraneal, son raros en esta forma de la enfermedad. La trombocitopenia inmune primaria se caracteriza por disminución en el número de plaquetas en la sangre periférica, mientras los leucocitos se encuentran normales o ligeramente aumentados; en algunos casos se observa eosinofilia ligera, y si existe anemia, suele ser secundaria a las pérdidas por manifestaciones hemorrágicas graves. En ocasiones, pueden encontrarse macroplaquetas. En el medulograma se observa hiperplasia del sistema megacariopoyético, lo que indica una apropiada respuesta al incremento de la destrucción plaquetaria.

La trombocitopenia inmune primaria continúa siendo un diagnóstico de exclusión después que se descarten otras causas secundarias de trombocitopenia. Su tratamiento se basa en el empleo de altas dosis de esteroides, inmunoglobulina intravenosa, inmunosupresores y otras drogas de aparición más reciente como el rituximab y los agonistas de los receptores de trombopoyetina. Actualmente la esplenectomía ha sido reservada para pacientes que no responden al tratamiento farmacológico.

Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional (plaquetas por debajo de $10 \times 10^9/L$) debe considerarse en pacientes que hayan recibido una transfusión de componentes sanguíneos en las dos semanas anteriores al inicio de la trombocitopenia. Se origina con mayor frecuencia por aloanticuerpos plaquetarios contra el antígeno plaquetario humano (HPA-1a). Típicamente afecta a mujeres que fueron inmunizadas contra este aloantígeno plaquetario durante un embarazo previo. Luego la transfusión sanguínea reciente (concentrado de eritrocitos o plaquetas) emite la respuesta inmune a partir de las células B de memoria y los niveles de anticuerpos se amplifican por mecanismos no bien identificados. Estos aloanticuerpos destruyen además las plaquetas autólogas

(antígeno negativas). El tratamiento es sintomático y mediante el uso de inmunoglobulina i.v. en dosis de 1 g/kg de peso durante 2 días consecutivos.

Trombocitopenia aloimmune pasiva

La trombocitopenia aloimmune pasiva (recuento plaquetario $<20 \times 10^9/L$) se origina por la transmisión de aloanticuerpos antiHPA-1a mediante la transfusión de plasma o concentrado de hemáties, e inmediatamente después ocurre la trombocitopenia. Los anticuerpos antiplaquetarios transfundidos se unen a las plaquetas del paciente y después son removidas de la circulación por el sistema reticuloendotelial.

Trombocitopenia inducida por drogas

Las drogas pueden inducir el desarrollo de trombocitopenia mediante numerosos mecanismos, además de las que son directamente citotóxicas (como los citostáticos), los diuréticos tiazídicos, el interferón y el alcohol, pueden causar trombocitopenia por inhibición de la producción plaquetaria en la médula ósea. Con más frecuencia, la trombocitopenia inducida por drogas es resultado de la destrucción inmunológica de las plaquetas. Las drogas pueden inducir la formación de autoanticuerpos antiplaquetarios dependientes de la droga, suelen actuar como haptenos o funcionar como “espectadores inocentes”. Como las sales de oro y el interferón, las drogas inducen un trastorno semejante a la trombocitopenia inmune primaria (Véase tabla 112.2).

Tabla 112.2. Drogas no quimioterapéuticas asociadas a trombocitopenia comúnmente usadas en la unidad de cuidados intensivos

Drogas	Mecanismo (si se conoce)
<i>Antibióticos</i>	
Penicilinas	Anticuerpo dependiente de hapteno
Vancomicina	Anticuerpo dependiente de droga
Linezolid	Mielosupresión
Daptomicina	Desconocido
Meropenem	Desconocido
Trimetoprim/sulfametoxazol	Interferencia con metabolismo del folato por inhibición de la dihidrofolato reductasa y anticuerpo-droga específico
Nitrofurantoína	Desconocido
Ganciclovir	Desconocido
Valganciclovir	Desconocido
Fluconazol	Desconocido
Rifampicina	Anticuerpo dependiente de droga
<i>Heparinas y heparinas de bajo peso molecular</i>	
Heparina no fraccionada	Forma del complejo inmune con factor plaquetario
Enoxaparina	Forma del complejo inmune con factor plaquetario
<i>Bloqueador de los receptores de histamina</i>	
Cimetidina	Anticuerpo-droga específico
Ranitidina	Anticuerpo-droga específico
<i>Salicilatos/drogas antiinflamatorias no esteroideas</i>	
Aspirina	Anticuerpo dependiente de droga
Diclofenaco	Anticuerpo dependiente de droga

Tabla 112.2. Continuación

Drogas	Mecanismo (si se conoce)
Ibuprofeno	Anticuerpo dependiente de droga
<i>Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa</i>	
Abciximab	Anticuerpos preexistentes específicos para los elementos estructurales murinos del abciximab
Drogas	Mecanismo (si se conoce)
Tirofiban	Reacciona con la glucoproteína IIb/IIIa para inducir un neoepitopo
Eptifibatide	
Ticlopidine	Microangiopatía trombótica
Clopidogrel	
<i>Antiarrítmicos</i>	
Procainamida	Inducción de autoanticuerpos
Amiodarona	Droga dependiente de anticuerpo/granulomas de la médula ósea
<i>Antiepilépticos</i>	
Valproato	Anticuerpo dependiente de droga
Carbamazepina	Anticuerpo dependiente de droga
Fenitoína	Anticuerpo dependiente de droga
<i>Misceláneas</i>	
Digoxina	Desconocido
Furosemida	Anticuerpo dependiente de droga
Tiazidas	Anticuerpo dependiente de droga
Haloperidol	Desconocido
Morfina	Anticuerpo dependiente de droga

Trombocitopenia inducida por inhibidores de GP IIb/IIIa

Se ha reportado entre el 0,3 y el 1,6 % de los pacientes tratados con abciximab, entre el 0,2 y el 0,4 % de los tratados con tirofiban y entre el 0 y el 0,2 % de los pacientes con eptifibatide. La trombocitopenia se manifiesta típicamente durante las primeras 24 h de inicio del tratamiento, lo cual indica que estos pacientes ya poseían anticuerpos circulantes en el plasma (adquiridos de forma natural). El riesgo de trombocitopenia se hace mayor durante una segunda exposición, además la trombocitopenia grave (inferior a $20 \times 10^9/L$) es más frecuente luego de la reexposición al fármaco. Por lo general, el recuento plaquetario decrece a valores inferiores a $50 \times 10^9/L$ y con frecuencia menor que $20 \times 10^9/L$, estos pacientes presentan un riesgo elevado de sangrado, por lo que se aconseja suspender el agente desencadenante. El recuento plaquetario se normaliza en los 2-3 días siguientes después de suspendido el medicamento, pero pudiera prolongarse la trombocitopenia si estos anticuerpos afectan también a los megacariocitos. Es importante excluir la seudotrombocitopenia en estos casos, ya que la suspensión de las drogas antiplaquetarias en los síndromes coronarios agudos puede provocar complicaciones graves. En caso de presentarse sangrado intenso, estos responden a la administración de concentrado de plaquetas.

Trombocitopenia inducida por heparina

Considerada con mucha frecuencia como una causa potencial de trombocitopenia en los pacientes de la UCI, aunque es bastante rara con una incidencia de alrededor del 0,3 al 0,5 %, lo

que explica solo uno de cada 100 pacientes trombocitopénicos en la unidad de cuidados intensivos.

En la trombocitopenia inducida por heparina los anticuerpos de clase IgG, dirigidos contra los complejos formados por el factor plaquetario 4 y la heparina (complejos FP4/heparina) inducen la activación plaquetaria intravascular y la consecuente generación de trombina, lo que resulta como un riesgo incrementado para el desarrollo de trombosis venosa y arterial. La trombocitopenia inducida por heparina provoca casi siempre descenso del recuento plaquetario con del 50 % (en relación con el valor máximo de plaquetas, después del cuarto día de tratamiento con heparina), que con frecuencia llega al nadir entre 20 y $100 \times 10^9/L$ y puede presentarse con una trombosis, que ocurre típicamente de 5 a 14 días después del comienzo del uso profiláctico o terapéutico de heparina.

El momento del comienzo, la naturaleza moderada de la trombocitopenia y la concurrencia común con trombosis son factores muy importantes para diferenciar la trombocitopenia inducida por heparina de otras causas de trombocitopenia en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes con un inicio temprano de la trombocitopenia o con un recuento plaquetario inferior a $20 \times 10^9/L$, por lo general, no padecen de trombocitopenia inducida por heparina.

Las complicaciones tromboembólicas afectan predominantemente el sistema venoso. Otras complicaciones raras son necrosis de la piel, necrosis hemorrágica adrenal (vista con mayor frecuencia en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con trombocitopenia inducida por heparina y se origina por trombosis venosa adrenal), o reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa de heparina. Un recuento plaquetario que disminuye durante las primeras horas después del inicio del tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina de comienzo rápido) puede ser observado en pacientes preinmunizados que hayan recibido heparina en los 30 días anteriores.

El diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina es particularmente difícil en los pacientes en estado crítico, debido a que dos de los síntomas cardinales (la trombocitopenia y la trombosis) no son específicos de este tipo de trombocitopenia. La ausencia de anticuerpos contra los complejos FP4/heparina pueden descartar una trombocitopenia inducida por heparina (con gran valor predictivo negativo), pero la presencia de anticuerpos contra los complejos FP4/heparina por sí solos no permiten confirmar su diagnóstico, ya que la presencia de dichos anticuerpos es más habitual que la trombocitopenia inducida por heparina clínica, y con frecuencia existe un sobrediagnóstico de la trombocitopenia inducida por heparina en la unidad de cuidados intensivos, sobre todo si este diagnóstico se basa solo en el resultado de un examen antigénico positivo (Elisa para FP4/heparina).

En caso de elevada sospecha clínica de trombocitopenia inducida por heparina, es insuficiente solo suspender la heparina, ya que para prevenir la aparición de trombosis se precisa del uso de otros anticoagulantes del tipo no heparina. Existen tres drogas aprobadas para anticoagulación en la trombocitopenia inducida por heparina: dos inhibidores directos de la trombina (lepirudina y algatroban) y el heparinoide (danaparoiide). Además, son alternativas racionales la bivalirudina y el inhibidor antifactor Xa fondaparinux. Todos los anticoagulantes alternativos confieren un incremento del riesgo de sangrado mayor (0,8-1,25 %) por día de tratamiento, si se usan en dosis terapéuticas y porque no existe antídoto disponible para ninguno de ellos. No deben usarse los antagonistas de la vitamina K en la trombocitopenia inducida por heparina aguda, pues estos pueden provocar gangrena de las extremidades durante la fase de gran coagulabilidad de esta enfermedad debido a la depleción de proteína C causada por estos antagonistas (Véase tabla 112.3).

Tabla 112.3. Especificidades de la trombocitopenia inducida por heparina

Elementos	Detalles
Trombocitopenia	Recuento plaquetario de $100 \times 10^9/L$ o menor, o una disminución del 50 % o más
Tiempo de aparición	El recuento plaquetario desciende entre 5-10 días después de comenzar la heparina
Tipo de heparina usada	Más común con heparina no fraccionada que con HBPM
Tipo de paciente	Más común en pacientes quirúrgicos que en aquellos con tratamiento médico; más común en mujeres que en hombres
Sitio de trombosis	Más común en la trombosis venosa que en la trombosis arterial

Trombocitopenia no inmune

La destrucción no inmune incluye la coagulación intravascular diseminada provocada por algunas neoplasias malignas, sepsis grave, traumatismos y traumas obstétricos, etc., y por destrucción física (*bypass* cardiopulmonar, hemangioma gigante). Se piensa que la destrucción física no está mediada por anticuerpos, pero en algunos casos pudiera deberse a un mecanismo inmune desconocido.

Traumatismos

La coagulopatía de los pacientes con traumatismos ocurre por varios mecanismos: hemo-dilución, acidosis, pérdida y consumo de plaquetas y de factores de la coagulación e hiperfibrinólisis, todos ellos requieren tratamiento concomitante. Como se mencionó antes, no existe un índice óptimo entre el volumen de concentrado de hematíes, plasma y plaquetas que se debe transfundir, aunque a pesar de ello recientes estudios randomizados muestran el beneficio de la administración temprana de plasma y plaquetas junto al concentrado de hematíes, además, es importante el uso de antifibrinolíticos.

Sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

La sepsis y el SRIS constituyen la causa más común de trombocitopenia en pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos por causas médicas, ocurre aproximadamente entre el 50 y el 75 % de los pacientes con bacteriemia o fungemia y en casi todos los pacientes con *shock* séptico o coagulación intravascular diseminada. La trombocitopenia es casi siempre leve o moderada y por lo general no se acompaña de trastornos significativos de la coagulación ni de sangrado. El descenso del recuento plaquetario por debajo de $50 \times 10^9/L$ hace más probable que se trate de una coagulación intravascular diseminada.

No está bien esclarecido el mecanismo que provoca trombocitopenia en la septicemia sin la presencia de coagulación intravascular diseminada, pero pudiera incluir ingestión de las plaquetas por los macrófagos inducida por citoquinas (hemofagocitosis) y la activación directa de las plaquetas por mediadores endógenos de la inflamación (p. ej., factor activador plaquetario) o algunos productos microbianos. En situaciones raras se implican autoanticuerpos reactivos con las plaquetas.

La coagulación intravascular diseminada según Hoffman, 2013:

“Es un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación sin una localización específica y originada por diferentes causas. Puede originarse a partir y causar daño a la microvasculatura, el cual, si es suficientemente grave, puede causar disfunción orgánica”.

La coagulación intravascular diseminada se caracteriza por una activación sistémica de la cascada de coagulación que resulta en la producción de fibrina. La trombocitopenia constituye un marcador sensible (entre el 50 y el 60 % de los pacientes con coagulación intravascular diseminada se observa un recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$, mientras que entre el 10 y el 15 % de los pacientes tienen recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$) pero no específico de coagulación intravascular diseminada. Su diagnóstico se basa en la presencia de una causa subyacente con trastornos de la coagulación como incremento del tiempo de protrombina, tiempo de protrombina activado con caolín (TPTa), dímero D y productos de degradación de la fibrina y disminución del fibrinógeno, los cuales se emplean para calcular marcadores diagnósticos como el de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis y la Asociación Japonesa para la Medicina Aguda (Capítulo 110).

La atención adecuada de los pacientes con coagulación intravascular diseminada depende de un vigoroso tratamiento de la enfermedad subyacente para atenuar o eliminar el factor que la provoca.

La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracterizan por presentarse como una trombocitopenia grave y microangiopatía.

En la púrpura trombocitopénica trombótica los multímeros ultralargos del FvW inducen la agregación plaquetaria en la microcirculación. La presentación como “pentada” clásica (fiebre, síntomas neurológicos, trombocitopenia, hemólisis microangiopática, prueba de Coombs negativa e insuficiencia renal) es infrecuente. Además de la trombocitopenia, los hallazgos de laboratorio comprenden elevación de la LDH, ausencia o niveles muy bajos de haptoglobina, hematíes fragmentados y reticulocitosis. La púrpura trombocitopénica trombótica es causada por niveles bajos de ADAMTS 13 (de causa congénita o adquirida debido a anticuerpos). En un número reducido de pacientes el desarrollo de estos anticuerpos es acelerado por drogas. La ticlopidina, el clopidogrel, la mitomicina C, la ciclosporina y algunos agentes quimioterapéuticos se han descrito como inductores de púrpura trombocitopénica trombótica.

En el síndrome hemolítico urémico se describen dos variantes: el típico que se asocia con infecciones bacterianas que manifiestan la toxina Shiga o una toxina semejante a la toxina Shiga, y el atípico que ocurre de manera esporádica y familiar. En este síndrome el fallo renal es el síntoma más importante.

El manejo actual de la púrpura trombocitopénica trombótica abarca la plasmaféresis como tratamiento esencial en la mayoría de los adultos, así como el uso de plasma fresco congelado y la administración de esteroides. Los pacientes con déficit de ADAMTS 13 de causa autoinmune pueden requerir además el empleo de inmunosupresores.

La hidratación temprana, dentro de los primeros 4 días del inicio de la diarrea, reduce de forma significativa la incidencia de progresión a un síndrome hemolítico urémico oligoanúrico. Sin embargo, una vez establecido este, ninguna medida ha mostrado ser útil para prevenir o reducir la gravedad del daño renal.

Las manifestaciones comunes de anemia microangiopática (dada por la presencia de esquistocitos en la lámina periférica) y trombocitopenia, hacen necesario diferenciar la púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico de la coagulación intravascular diseminada.

El no incremento de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de protrombina activado) ni la disminución del tiempo de trombina y de los niveles de fibrinógeno en la púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre este y la coagulación intravascular diseminada.

Otro elemento diferenciador debe hacerse entre la púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico y el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas y plaquetas bajas) que sucede en las embarazadas casi siempre durante el tercer trimestre de gestación. Ade-

más, esta entidad se acompaña de elevación de las enzimas hepáticas y por lo general resuelve a las 72 h del parto.

Disminución de la producción plaquetaria

La disminución de la producción plaquetaria ocurre comúnmente asociada a la subproducción de otras líneas celulares, que resulta en bicitopenia o pancitopenia, pero muchas veces puede manifestarse solo como trombocitopenia debido a la corta vida de estas, en especial, si existe un incremento de su consumo. Las drogas son los mayores causantes de supresión medular y, por tanto, toda la medicación del paciente debe ser revisada y discontinuarse, si es posible, el uso de la droga potencialmente implicada. Es reconocido el papel de los agentes quimioterapéuticos e inmunosupresores como causa de mielosupresión dependiente de la dosis; sin embargo, se han asociado otros medicamentos, como el linezolid, a un decrecimiento de la producción plaquetaria.

Existen otras causas de supresión medular como las infecciones virales (VIH, parvovirus, VEB, varicela-zóster), toxinas (alcohol o radioterapia), metástasis o hemopatías malignas, desnutrición grave (déficit de folatos, cobalamina o hierro) y hepatopatías crónicas.

Aumento del secuestro de plaquetas

Alrededor del 30 % del total de la masa plaquetaria existe como un *pool* libre intercambiable en el bazo. Ya que el promedio de la vida plaquetaria normal es de aproximadamente 10 días, las plaquetas pasan alrededor de un tercio de sus vidas en el bazo. En pacientes con hiperesplenismo, pueden encontrarse en el bazo hasta el 90 % de las plaquetas. El determinante más importante del *pool* plaquetario esplénico es el tamaño del bazo.

El flujo sanguíneo esplénico se eleva con el aumento de tamaño del bazo, aunque disminuye la perfusión (flujo por unidad de volumen de tejido). El flujo sanguíneo puede incrementarse en algunos trastornos inflamatorios como en LES sin que ocurra aumento de tamaño esplénico. Un incremento o decrecimiento significativo de la perfusión esplénica, altera la proporción de plaquetas presentes en el bazo.

La trombocitopenia por hiperesplenismo sucede primariamente por aumento del *pool* esplénico de plaquetas. El bazo aumentado de forma masiva puede retener más del 90 % del total de la masa plaquetaria. Cuando no existe alteración en la producción plaquetaria, la masa plaquetaria corporal total es normal, y la vida plaquetaria está cerca de lo normal. Por lo general, el tránsito esplénico permanece normal (≈ 10 min), pero el número absoluto de plaquetas retenidas dentro del bazo se eleva, y todas esas plaquetas permanecen como parte del *pool* intercambiable.

En el hiperesplenismo, la trombocitopenia es moderada (recuento plaquetario entre $50 \times 10^9/L$ y $150 \times 10^9/L$). La presencia de trombocitopenia grave ($< 20 \times 10^9/L$) sugiere otros posibles diagnósticos; además, es inusual en los pacientes con hiperesplenismo la evidencia de alteraciones hemostáticas atribuibles a la trombocitopenia, o la necesidad de intervenciones específicas para elevar los recuentos plaquetarios. En el hiperesplenismo ocurre expansión del volumen plasmático, sin embargo, la hemodilución desempeña un papel relativamente menor en la trombocitopenia. En algunos pacientes con hepatopatía avanzada, la afección en la producción hepática de trombotopoyetina puede contribuir a la trombocitopenia, además del hiperesplenismo.

Debe sospecharse que la trombocitopenia sea causada por un hiperesplenismo:

- Ante la presencia de esplenomegalia.
- Si la trombocitopenia es de gravedad moderada.
- Se encuentra reducción moderada del número de neutrófilos y niveles normales o bajos de hemoglobina.
- Al examen medular hay ausencia o evidencia mínima de alteración de la hematopoyesis.

La ultrasonografía, la tomografía computarizada y los exámenes de resonancia son de igual sensibilidad para documentar la presencia de esplenomegalia, y deben realizarse estudios imagenológicos si la esplenomegalia no se verifica al examen físico.

El tratamiento de la trombocitopenia por hiperesplenismo puede ser la esplenectomía total o parcial, embolización esplénica parcial y en los pacientes con esplenomegalia congestiva la desviación (*shunt*) intrahepática portosistémica, quirúrgica o transyugular. Sin embargo, las citopenias secundarias a hiperesplenismo casi nunca son tan graves para justificar el tratamiento.

Riesgo de sangrado y transfusión de plaquetas en los pacientes trombocitopénicos

La trombocitopenia con frecuencia incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, dicho riesgo no está solo restringido a la presencia de recuentos plaquetarios muy bajos, también se eleva con cifras entre 50 y $100 \times 10^9/L$, lo que la idea de que existen factores adicionales implicados que elevan el riesgo de sangrado, tales como coagulación intravascular diseminada, defectos funcionales plaquetarios, hiperfibrinólisis y procedimientos invasivos. El sangrado de un paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos con recuento plaquetario superior a $30 \times 10^9/L$ tiende a deberse a un trastorno de la hemostasia, mientras que la trombocitopenia no es la causa única o primaria. El riesgo de sangrado en el paciente trombocitopénico depende además del hematócrito, y los niveles bajos de este incrementan el tiempo de sangrado. En pacientes con hemorragia microvascular, la transfusión de concentrado de hematies para llevar el hematócrito (30-35 %) puede resultar una opción terapéutica adicional.

Aunque los recuentos plaquetarios bajos no se asocian a sangrado activo, influyen en el manejo y en las decisiones de tratamiento: hacen al médico detener o demorar la realización de intervenciones invasivas necesarias (p. ej., cirugía), pueden llevar a reducir la intensidad de la anticoagulación y pueden llevar al uso profiláctico de transfusiones de plaquetas (Véase tabla 112.4).

Tabla 112.4. Recuento plaquetario mínimo recomendado para procedimientos comunes en el paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos

Intervención	Recuento plaquetario mínimo ($\times 10^9/L$)
Punción lumbar (electiva)	50
Punción lumbar (de emergencia, p. ej., sospecha de meningitis)	20
Biopsia hepática transyugular	10
Endoscopia gastrointestinal con biopsia	20
Broncoscopia	20
Broncoscopia con biopsia	50
Inserción de catéter venoso central	10
Inserción de catéter venoso central y síntomas de sangrado	20
Anestesia epidural	80
Anestesia espinal	50

No están bien estudiados los índices para el uso de concentrado de plaquetas en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, y el daño potencial de su uso se desconoce (pueden causar efectos secundarios como reacciones alérgicas, transmisión de gérmenes patógenos y daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión, e incrementar el riesgo de

tromboembolismo venoso). Estudios retrospectivos indican que el uso liberal de transfusiones de plaquetas puede incrementar el riesgo de infecciones, elevar la estada en la unidad de cuidados intensivos y también la mortalidad. Aunque se carece de datos que muestren el beneficio del uso profiláctico de plaquetas en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, que no estén sangrando, los que presenten sangrado activo o requieran la realización de procedimientos, sí precisan del uso de concentrado de plaquetas (Véase tabla 111.3). Basado en la opinión de expertos, varias guías de manejo recomiendan mantener recuentos plaquetarios superiores a $100 \times 10^9/L$ en los sangrados masivos y si el sangrado ocurre en sitios peligrosos, p. ej., hemorragia intracraneal.

Las guías de consenso publicadas se fundamentan principalmente en la experiencia de expertos y datos de estudios observacionales. Los factores que se deben tener en cuenta acerca de cuándo usar transfusiones de plaquetas comprenden el recuento absoluto de plaquetas, la función plaquetaria, el tipo de procedimiento con respecto al riesgo y sitio de sangrado, sangrado activo o antecedentes de sangrado, y la función renal y hepática. En general, se recomienda la transfusión de plaquetas en los pacientes con situaciones siguientes:

- Con sangrado activo y que presenta disfunción plaquetaria primaria o secundaria (uso de drogas antiplaquetarias) independientemente del recuento plaquetario.
- Que requiera neurocirugía o procedimientos invasivos con elevado riesgo de sangrado, o sangrado dentro de un sitio crítico (punción epidural o espinal) con recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^9/L$.
- Que requiera cirugía mayor urgente o procedimientos invasivos con elevado riesgo de sangrado (p. ej., biopsia de tejidos blandos) o pacientes en estado pre- o posquirúrgicos con un recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$.
- Con sepsis grave, con riesgo o hemorragia grave o uso de anticoagulantes con recuento plaquetario por debajo de $50 \times 10^9/L$.
- Que requiera cirugía menor o un procedimiento de bajo riesgo (p. ej., broncoscopia o endoscopia) con recuento plaquetario menor que $20 \times 10^9/L$.
- Con enfermedades hematológicas (p. ej., leucemia aguda) seguida de quimioterapia o trasplante de médula ósea o fallo medular o aplasia si el recuento plaquetario es menor que $10 \times 10^9/L$.

No se aconseja el uso profiláctico de concentrado de plaquetas en las situaciones siguientes:

- Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Síndrome antifosfolípido catastrófico.
- Síndrome hemolítico urémico.
- Trombocitopenia inducida por heparina.

La dosis recomendada es de 1 U de concentrado de plaquetas ($0,5-0,7 \times 10^{11}$ plaquetas) por cada 7 kg de peso corporal en adultos y por cada 5 kg en niños.

Bibliografía

- Anis, C. H., Fatma, M., Mohamed, S., Kamilia, C. H. and Rania, A. (2011). Thrombocytopenia in critically ill patients: A review of the literature. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 1(4): 199-202. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.05.003>
- Bradley, P., Fuhrman, Jerry, J., Joseph, A., Roberts, S. and Alexandre, T. (2011). *Pediatric Critical Care*. Philadelphia: Elsevier. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/3-s2.0-B9780323073073100813/{%22scope%22:%22all%22,%22query%22:%22thrombocytopenia%20in%20ICU%22>
- Cherry-Bukowiec, J., Napolitano, L., Clifford, S. and Patrick, J. (2010). *Evidence-Based Practice of Critical Care*, Philadelphia: Elsevier.

- Cohen, R. A., Castellano, M., and García CH. A. (2012). Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Presentation and Review. *Journal of Clinical Medicine Research*, 4(1): 68–72. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279506/>
- Ellice, Y., Wong, M. D. and Michal, G. (2012). Why Does My Patient Have Thrombocytopenia? *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(2): 231-252. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858812000160>
- Girish, B., Nimish, K. N. and Timothy, J. C. (2009). Haematological problems in intensive care. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 10(4): 176-178. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2009.01.001>
- Hernandez, E., Talamanates, E. and Kirimis, E. (2013). An Approach to Thrombocytopenia. *Hospital Medicine Clinics*, 2(3): 422-36. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2013.02.003>
- Hoffman, R., Bens, E. J. Silberteins, L. E., Heslop, H. and Weist, J. (2013). *Hematology: Basic Principles and Practice*, 6ta ed., Philadelphia: Elsevier. doi:10.1038/bmt.2013.77
- Hui, P., Cook, D.J., Lim, W., Fraser, G. A. and Arnold, D. M. (2011). *The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review*. *Chest*, 139(2): 271-278. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1087751>
- Jasti, N., and Streiff, M. B. Coagulopathy in the Critically Ill Patient. (2014). *Current Surgical Therapy*, Philadelphia: Elsevier.
- Jean-Louis, V., Edward, A., Frederick, A., Michell, P. and Patrick, M. (2011). Thrombocytopenia. *Textbook of Critical Care*. 6th ed., Philadelphia: Elsevier. Recuperado de: https://books.google.com.au/books?hl=es&lr=&id=uAl68tCzm51C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Textbook+of+Critical+Care&ots=jlGDAIqiHb&sig=VZEL-6Ph5-oHTAuKRj3ZgXQK3thl&redir_esc=y#v=onepage&q=Textbook%20of%20Critical%20Care&f=false
- Jenkins, I. and Afsar-manesh, N. (2013). *Hospital Medicine Clinics*, 2(3). Recuperado de: <https://www.elsevier.com/books/volume-2-issue-3-an-issue-of-hospital-medicine-clinics-e-book/jenkins/978-1-4557-7595-8>
- Levi, M. (2008). The Coagulant Response in Sepsis. *Clinics in Chest Medicine*, 29(4): 627-642. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/1-s2.0-S0272523108000774/{%22scope%22:%22all%22,%22query%22:%22thrombocytopenia%20in%20ICU%22}>
- Marks, P. W. (2009). Coagulation Disorders in the ICU. *Clinics in Chest Medicine*, 30(1): 123-129, Recuperado de: <https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/1-s2.0-S0272523108001184/{%22scope%22:%22all%22,%22query%22:%22thrombocytopenia%20in%20ICU%22}>
- Napolitano, L. M., Warkentin, T. E., Almahameed, A. and Nasraway, S. A. (2006). Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Critical Care Medicine*, 34(12): 2898-911. Doi: 10.1097/01.CCM.0000248723.18068.90
- Nedeljkovic, M. and Davis, A. K. (2012). Haematological problems in intensive care Learning objectives. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 13(5): 209-213. Recuperado de: <http://www.frca.co.uk/page.aspx?id=26>
- Parker, R. I. (2012). Etiology and Significance of Thrombocytopenia in Critically Ill Patients. *Critical Care Clinics*, 28(3): 399-411. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/1-s2.0-S0749070412000334/{%22scope%22:%22all%22,%22query%22:%22thrombocytopenia%20in%20ICU%22}>
- Parsons, Polly, E. and Wiener-Kronish, J. P. (2013). *Critical Care Secrets*, 5 ed., Philadelphia: Elsevier.
- Thiele, T., Kathleen, S., Selleng, S., Greinacher, A. and Bakchoul, T. (2013). Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Diagnostic Approach and Management, *Seminars in Hematology*, 50(3): 239-250. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037196313000917>
- Vadez, C. and Babak, S. (2016). When Is Transfusion Therapy Indicated in Critical Illness and When Is It Not? En: Deutschman, Clifford, S., Neligan, P. J. (ed.). *Evidence-Based Practice of Critical Care* (661-666). Philadelphia: Elsevier. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323299954000812>
- Zachary, K., et al. (2008). Contemporary standards for the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Surgery*, 143(3): 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.036>

ANTICOAGULANTES

Dra. Agnerys López Sacerio

Entre las causas principales de morbilidad y mortalidad en Cuba y el mundo se encuentran el tromboembolismo arterial y venoso. Se estima que el aumento de su incidencia está relacionado con el envejecimiento poblacional, ya que se incrementa de manera exponencial con la edad. A pesar del profundo conocimiento de las bases fisiopatológicas y de las estrategias diseñadas para modificar los factores de riesgo, continúa siendo un problema de salud; por ello, el manejo adecuado de la terapia anticoagulante y sus complicaciones constituye un reto para el personal médico de las especialidades clínicas y quirúrgicas, encargadas de la atención de estos pacientes. Su introducción ha supuesto una notable mejoría en el pronóstico de los pacientes con riesgo tromboembólico y ha permitido desarrollar técnicas quirúrgicas como la implantación de prótesis en el sistema circulatorio.

El objetivo que se pretende con el tratamiento anticoagulante es disminuir o atenuar la coagulabilidad de la sangre de forma controlada y reversible, con el fin de conseguir una protección eficaz frente a la trombosis y la embolia con el mínimo riesgo hemorrágico. Este mecanismo se establece al inhibir la fase plasmática de la coagulación, ya sea actuando sobre la síntesis hepática de los factores o impidiendo la actuación de factores ya formados. Existen anticoagulantes orales y parenterales. El tratamiento anticoagulante oral abarca a los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina y del factor Xa. Mientras que el tratamiento anticoagulante parenteral contempla la heparina, HBPM, fondaparinux e inhibidores directos de la trombina.

Anticoagulantes orales

1. Antagonistas de la vitamina K:
 - Cumarinas: 4-hidroxicumarina:
 - Warfarina sódica.
 - Fenprocumón.
 - Acenocumarol.
 - Dicumarol.
 - Indandionas: indan-1,3-diona.
 - Anisindiona.
 - Fenindiona.
2. Inhibidores directos de la trombina: dabigatran etexilate.
3. Inhibidores del factor X activado:
 - Rivaroxaban.
 - Apixaban.

Las propiedades sobre el sistema de la coagulación sanguínea de los compuestos de esta familia fueron descritas por primera vez en la década de los 40. Las cumarinas fueron descritas por Campbell y Link en 1941 al identificarlas como sustancias presentes en el trébol dulce y responsables de muertes en el ganado vacuno que se alimentaba de él. La muerte de los animales se debía a cuadros hemorrágicos provocados por un descenso brusco de la protrombina plasmática. El fármaco descrito por Campbell y Link, como responsable de esos cuadros, era la bishidroxycumarina (dicumarol), pero pronto se identificaron otras moléculas de la misma familia: la warfarina, de uso más extendido mundialmente.

Los fármacos antagonistas de la vitamina K se dividen en dos familias de drogas: las cumarinas y las indandionas. Los anticoagulantes cumarínicos son derivados sintéticos de la 4-hidroxycumarina y las indandionas del indan-1,3-diona; ambos grupos actúan inhibiendo la síntesis de los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X).

Aunque se descubrieron como sustancias presentes en la naturaleza, los cumarínicos utilizados en clínica son sintéticos, derivados de la benzopirina de estructura semejante a la vitamina K. La warfarina y el acenocumarol son los principios activos más utilizados en este medio; su actividad química reside en un resto de 4-hidroxycumarina con un sustituyente de carbono en la posición 3. Tanto la warfarina como el acenocumarol tienen un átomo asimétrico de carbono en ese sustituyente (Véase fig. 113.1).

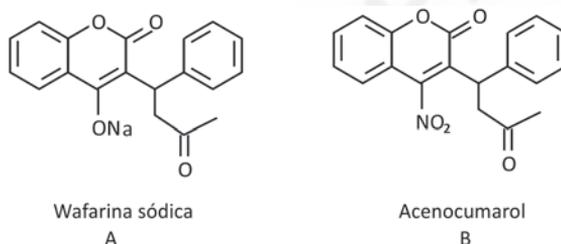


Fig. 113.1. Fórmula química. A: Warfarina sódica. B: Acenocumarol.

Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K

Warfarina

Es el derivado cumarínico hidrosoluble de uso mundial más extendido. Tiene excelente biodisponibilidad por vía oral. El pico de absorción en el tracto gastrointestinal se alcanza a los 90 min. La principal diferencia con el acenocumarol es su vida media prolongada (36-42 h), por lo que cualquier cambio de dosis se manifiesta recién al tercer o cuarto día. Circula unida a proteínas plasmáticas (albúmina), y su metabolismo es hepático dependiente del citocromo P450. En Cuba se comercializa en tabletas de 2 mg, pero se dispone en el mundo de formulaciones por 1, 3, 5 y 10 mg.

Acenocumarol

Su uso está restringido a Europa. De acción más corta que la warfarina, su vida media es de 9 a 12 h (aproximadamente la cuarta parte de la de la warfarina). El pico máximo de efecto tras el inicio del tratamiento se obtiene en 48 h y su duración es de 1,5 a 2 días. Circula unido a la albúmina, y el metabolismo hepático también es dependiente del citocromo P450, se excreta principalmente por vía renal. Las presentaciones más frecuentes son de 1 y 4 mg.

Mecanismo de acción. La vitamina K en su forma reducida (hidroquinona) actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (FII, FVII, FIX, PC, PS), que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma la vitamina K en su forma epóxido. Para ser reutilizada en el proceso de carboxilación, esta debe ser transformada primero en quinona, por una enzima epóxido-reductasa y luego otra vez en hidroquinona por quinona-reductasa. Los anticoagulantes orales actúan inhibiendo a la epóxido-reductasa y a un tipo de quinona-reductasa, lo cual impide que se recupere la vitamina K para que participe en otros ciclos de carboxilación del ácido glutámico (Véase fig. 113.2).

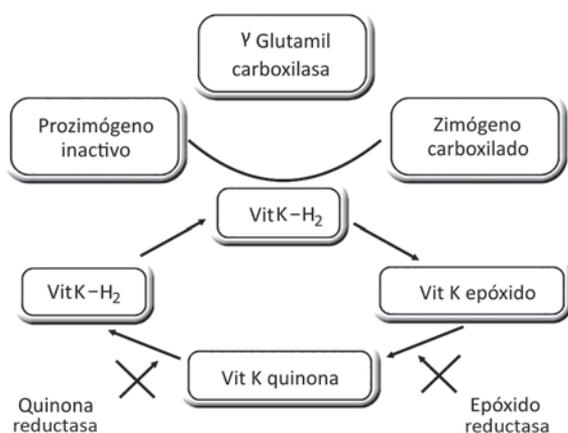


Fig. 113.2. Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.

Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K hacen que su forma reducida se agote rápido y se produzcan los llamados factores ACARBOXI o parcialmente carboxilados.

Los residuos de ácido glutámico carboxilados presentes en las proteínas vitamina K dependientes, son necesarios para el establecimiento de puentes de calcio (Ca^{++}) con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias y de otras células sobre las que tienen lugar las reacciones del mecanismo de la coagulación. Las proteínas ACARBOXI, que se sintetizan en ausencia de la vitamina K o bajo la acción de los anticoagulantes orales, al carecer de residuos carboxilados o poseer un número reducido de estos, se ha demostrado que disminuyen de manera considerable su fijación a las membranas y, por tanto, su participación en el proceso de coagulación, por lo que modifican de forma variable los tiempos de coagulación de las pruebas in vitro.

Con ambas drogas el efecto anticoagulante pleno no se alcanza antes de las 36-48 h de iniciada su administración. Este efecto se va desarrollando gradualmente según disminuyen las concentraciones plasmáticas de los diferentes factores de la coagulación de acuerdo con su vida media. El factor VII y la proteína C tienen una vida media de 6 a 8 h y los factores II, IX y X se sitúan entre 1 y 3 días. La eficacia antitrombótica se debe fundamentalmente a la depresión de los factores II y X. El alargamiento inicial del tiempo de protrombina obedece a la caída del factor VII. Por estas razones los anticoagulantes orales no protegen contra la trombosis hasta el cuarto o quinto día de tratamiento, cuando se logra el efecto anticoagulante debido al reemplazo de los factores normales por los descarboxilados (Véase tabla 113.1). Teniendo en consideración esta problemática, cuando la necesidad de anticoagulación es urgente en los tres primeros días del

uso de anticoagulantes orales, estos deben simultanearse con la administración de heparina. Estos no son fármacos para situaciones agudas, porque no tienen acción inmediata ni actúan sobre la fibrina ya formada. Además, al inicio su acción supone una rápida disminución de las proteínas C y S (anticoagulantes fisiológicos), lo que da lugar a un efecto de tipo procoagulante durante los tres primeros días de tratamiento (“paradoja bioquímica”) superado a continuación por el efecto anticoagulante característico.

Tabla 113.1. Vida media de los factores plasmáticos de la coagulación

Proteína	Vida media (h)
Factor II	60 o más
Factor VII	4-6
Factor IX	20-24
Factor X	48-72
Proteína C	6
Proteína S	42

Algunos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Absorción:

- Por vía oral en el estómago y la primera porción del intestino delgado, pasan a la sangre donde se unen a las proteínas plasmáticas.
- Los alimentos disminuyen la tasa de absorción, pero no la impiden.
- Pueden absorberse por vía percutánea, pero provocan graves intoxicaciones en individuos que manipulan raticidas.
- Varía de un individuo a otro y de un fármaco a otro.
- Pico máximo de absorción a las 3 h.

Distribución:

- Circulan ligados a las proteínas en el 97 % o más, fundamentalmente a la albúmina, a la que se une de forma reversible entre el 80 y el 95 %, y se reparte por todo el organismo.
- La porción que circula libre en el plasma se une al receptor específico de la membrana del hepatocito, para entrar en el hígado donde ejercerá su función anticoagulante.
- Alcanza un nivel máximo en la sangre entre los 90 y 120 min.
- Atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta, y alcanzan en el niño niveles plasmáticos similares a los de la madre.
- El dicumarol y la anisindiona se distribuyen en la leche, no así la warfarina, por lo que esta última es el fármaco de elección para las madres que lactan a sus hijos.

Metabolismo:

- Se metabolizan por distintas vías: el metabolismo oxidativo del isómero más activo se efectúa mediante la CYP2C9 del hepatocito. Además, las monooxidasas y las conjugasas producen metabolitos inactivos solubles en agua, que se excretan en el bolo fecal, otra parte se une a la albúmina y es filtrada por el riñón.

La velocidad diferente de metabolización varía de acuerdo con el tipo de cumarina y determina la vida media de cada una.

Interacciones. Gran variedad de medicamentos puede alterar la absorción, aclaramiento o el metabolismo de la warfarina, y potenciar o inhibir su función anticoagulante (Véase tabla 113.2).

Tabla 113.2. Interacciones con otros medicamentos

Grupo	Interacción con un tratamiento anticoagulante oral	Recomendados
Digestivos	P: antiácidos con Mg, omeprazol y laxantes con parafina líquida I: sucralfato	Almagato, ranitidina, famotidina, metoclopramida, glicerina, agar, ioperamida y pantoprazol
Cardiovasculares	P: amiodarona, quinidina, dipiridamol, ticlopidina, diazóxido, quinapril, la mayoría de los diuréticos, ácido etacrínico, reserpina y heparina I: espironolactona y tiazidas	Verapamil, diltiazem, nimodipino, hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, prazocina, metildopa, captopril, propranolol, atenolol y losartan
Hipolipemiantes	P: clofibrato, fenobribato, genfibrozilo, ácido nicotínico, probucol y estatinas I: cloestiramina, colestipol	-
Sistema nervioso	P: hidrato de cloral, clorpromazina, dextropopoxifeno, IMAO, antidepresivos tricíclicos y antiserotinínicos I: barbitúricos, carbamazepina, haloperidol, fenitoína y primidona	Diazepam, triazolam, imipramina, ergotamina, levodopa y biperideno
Endocrinos	P: esteroides anabolizantes, clorpropamida, tobutamida, casi todos los hipoglucemiantes orales, tirosina, glucagón y danazol	Insulina y glibenclamida
Antiinfecciosos	P: clotrimazol, cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos, eritromicina, isoniacida, ketoconazol, fluconazol, ácido nalidíxico, penicilina G en altas dosis, ampicilina, quininas, sulfamidas, tetraciclina, metronidazol, quinolonas y cloranfenicol I: rifampicina y griseofulvina	Amoxicilina, eritromicina, ácido pipemídico, miconazol y mebendazol
Aparato locomotor	P: alopurinol, AAS y otros salicilatos, fenilbutazona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindaco y sulfpirazona	Paracetamol, codeína, diclofenaco, ibuprofeno, metamizol
Inmunosupresores	P: ciclofosfamida, mercaptopurina, metotrexato, tamoxifeno	-
Otros	P: uricosúricos, alcohol, disulfirán, vit. A y E en dosis altas I: antihistamínicos, anticonceptivos orales, vitamina K y xantinas	Difenhidramina

Leyenda: P: potencian. I: inhiben. IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa. AAS: ácido acetilsalicílico.

Mecanismos de resistencia al tratamiento con anticoagulantes orales

Se describen dos tipos de resistencias: adquirida y hereditaria.

- Resistencia adquirida:

- Debido a un aumento en la ingestión de vitamina K de origen medicamentoso o con los alimentos.
- Pacientes con alteraciones en el metabolismo del anticoagulante, como disminución de la absorción o aumento del aclaramiento.

- Algunas drogas son capaces de inhibir el efecto de los anticoagulantes orales: colestiramina que disminuye la absorción, los barbitúricos, alcohol, aloperidol, griseofulvina y el meprobamato que aumentan la biotransformación del isómero S de la warfarina.
 - Algunos fármacos pueden interferir aumentando la síntesis de factores de la coagulación, como los contraceptivos orales y los corticosteroides.
- Resistencia hereditaria:
- Constituye una entidad rara, y se postula que existen factores genéticos que producen rápido metabolismo de la droga o baja actividad de esta.
 - Causada por la presencia de una enzima anormal o un receptor que muestra una afinidad disminuida por los cumarínicos o aumentada por la vitamina K.
 - Requieren dosis de 5 a 20 veces mayores.

La actitud terapéutica depende del tipo de resistencia:

- Ajustes en la dieta o en el tratamiento del paciente solventarán el problema en un gran número de casos.
- En otros pacientes el aumento de la dosis de anticoagulante o el cambio entre grupos distintos puede resultar una aproximación aceptable.

Control de laboratorio. Además de los factores genéticos, el efecto anticoagulante de la warfarina está influenciado por: edad, dieta rica en vitamina K y medicamentos (Véase tabla 112.2) y algunas situaciones clínicas. Debido a la variabilidad en la respuesta anticoagulante para este fármaco el monitoreo mediante los exámenes de coagulación resulta imprescindible para garantizar la adecuada respuesta terapéutica y evitar complicaciones.

El tiempo de protrombina (TP) es el método de elección para controlar el tratamiento anticoagulante oral. Es sensible a la disminución de tres de los cuatro factores dependientes de vitamina K (II, VII y X).

Por esta razón todas las tromboplastinas deben ser calibradas con respecto a una tromboplastina estándar. Esta calibración se traduce en un índice de sensibilidad internacional (ISI), que todo fabricante debe proveer con el reactivo. El índice más sensible es 1, que corresponde al de la tromboplastina de referencia internacional, y se aconseja que los laboratorios utilicen reactivos con un índice entre 0,9 y 1,5.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un programa de calibración para tromboplastinas, que permita la estandarización internacional del control a largo plazo de los pacientes tratados con anticoagulantes orales. Esta medida se basa en la relación obtenida entre el tiempo de protrombina del paciente y el de una muestra de plasma de individuos sanos; para obtenerlo, se debe tener en cuenta la sensibilidad de la tromboplastina, según su ISI.

Utilizando este índice se calcula en cada paciente la razón normalizada internacional (sigla en inglés INR) de acuerdo con:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TP de plasma control})^{\text{ISI}}$$

De esta forma, son comparables los resultados obtenidos en diferentes laboratorios con distintas tromboplastinas; esta es la base para utilizar el INR en el control del tratamiento anticoagulante oral, en lugar del TP expresado en segundos o como porcentaje del valor normal.

Consideraciones para el control de la anticoagulación

- El tiempo de protrombina se debe controlar diariamente hasta que se alcance el rango terapéutico y se mantenga estable durante 2 días.
- Se continúa controlando 2 y 3 veces/semana durante 2 semanas, según la estabilidad.
- Si el tiempo de protrombina permanece estable, y no se añaden nuevos fármacos al tratamiento del paciente, la frecuencia de control se puede extender cada 4 semanas.

La eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral depende en forma crítica de la mantención del INR en un rango terapéutico.

Adecuada anticoagulación:

- Determinar la indicación y duración de la terapia.
- Establecer el rango terapéutico.
- Educar al paciente.
- Realizar seguimiento y monitoreo.
- Vigilar la aparición de complicaciones.
- Adquirir conocimientos en todos los aspectos de la anticoagulación.

Los pilares en el inicio del tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K son los siguientes:

- Debido al retraso en el inicio de la acción anticoagulante de los anticoagulantes orales en pacientes con trombosis establecida o elevado riesgo trombótico, el tratamiento debe con-comitar con el uso de anticoagulantes parenterales como heparinas, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux (Véase tabla 113.3).
- El tratamiento con anticoagulantes parenterales debe mantenerse hasta que el INR se encuentre en un rango terapéutico durante 2 días consecutivos.
- Se recomienda un mínimo de 5 días consecutivos usando anticoagulación parenteral.
- La dosis que se debe utilizar con anticoagulantes orales depende de:
 - El tipo de anticoagulante que se utilice.
 - El peso, talla y metabolismo individual de vitamina K.
 - Costumbres alimentarias del paciente.
- Se acensejan dosis iniciales de warfarina entre 4 y 8 mg.
- La frecuencia del control dependerá de la estabilidad de la anticoagulación y de la existencia de factores de riesgo asociados.

Tabla 113.3. Indicaciones del tratamiento anticoagulante oral y rango terapéutico de la razón normalizada internacional

Indicación	Duración	INR
TVP, TEP		
Secundario a posoperatorio	3 meses	2-3
Esencial	6 meses	2-3
Secundario a causa persistente	Indefinido	2-3
Recidivas	Indefinido	2-3
Valvulopatía mitral si hay fibrilación auricular crónica		
Embolismo sistémico previo	Indefinido	2-3
Aurícula izquierda > 55 cm		
Prolapso mitral si TIA a pesar de tratamiento con AAS		
Embolismo sistémico	Indefinido	2-3
Fibrilación auricular crónica o paroxística		
Fibrilación auricular sin valvulopatía		
Mayores de 75 años		
Menores de 75 años		
Embolismos previos	Indefinido	2-3
HTA		
Diabetes mellitus		
Insuficiencia cardiaca		

Tabla 113.3. Continuación

Indicación	Duración	INR
Valvulopatía aortica si hay embolismo sistémico previo Fibrilación auricular crónica o paroxística	Indefinido	2-3
Miocardopatía dilatada si FE<25 %	Indefinido	2-3
Prótesis valvulares mecánicas Modelos nuevos	Indefinido	2,5-3,5
Modelos antiguos	Indefinido	3-4,5
Si hay embolismo sistémico durante el tratamiento anticoagulante con niveles adecuados	Indefinido	Añadir AAS o subir INR 2,5-3,5
Trombosis mesentéricas agudas	3-6 meses	2-3
Prótesis valvulares biológicas, posición mitral y aórtica	3 meses	2-3
Cardioversión en caso de fibrilación auricular o flúter auricular	Desde 3 semanas antes y hasta 4 semanas después de la cardioversión eficaz	2-3
IMA anterior extenso e IMA asociado a disfunción grave del ventrículo izquierdo, antecedentes de embolismo sistémico o pulmonar, evidencia de trombosis mural mediante ecocardiograma, insuficiencia cardiaca	3 meses	2-3
Trombofilia Después de un evento trombotico	Indefinido	2-3
ACV + FA	Indefinido	2-3
<i>Bypass</i> infrainguinal	Indefinido	2-3
Hipertensión pulmonar primaria	Indefinido	2-3

Leyenda: TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. ACV: accidente cerebral vascular. FA: fibrilación auricular. TIA: accidente isquémico transitorio. FE: fracción de eyección. IMA: infarto agudo de miocardio.

Ajustes de dosis y mantenimiento. Los ajustes deberán hacerse con precaución, y no se debe superar el 20 % de la dosis previa, teniendo en cuenta siempre la distancia entre el valor obtenido y el esperado; también la presencia o no de clínica hemorrágica y su gravedad. La duración del tratamiento se describe en la tabla 113.3 según cada indicación de uso.

Complicaciones y efectos secundarios más frecuentes:

- Hemorragias.
- Hipersensibilidad.
- Intolerancia gastrointestinal.
- Osteoporosis.
- Alopecia.
- Prurito.
- Urticaria.
- Síndrome del dedo púrpura.
- Necrosis hemorrágica de la piel.

- Teratogenicidad.
- Hemorragias fetales y placentarias.

Factores de riesgo para el desarrollo de hemorragias:

- Edad avanzada (≥ 60 años): Los adultos mayores requieren menor dosis, lo cual se relaciona con el descenso del aclaramiento renal.
- Comorbilidades (diabetes mellitus, infarto de miocardio agudo reciente, anemia, cáncer, hipertensión no controlada, fallo renal o hepático, sangrado digestivo previo).

Recomendaciones para revertir el tratamiento anticoagulante oral:

- Hemorragia con riesgo vital: Administración inmediata de vitamina K₁ 5 mg por vía i.v. lenta y concentrado complejo protrombínico 50 U FIX/kg de peso o plasma fresco congelado 10-15 mL/kg de peso.
- Hemorragia leve como hematuria y epistaxis: Suspender el anticoagulante oral y considerar la administración de vitamina K a 0,5-2,0 mg i.v.
- INR superior a 4,5 sin hemorragia: Suspender anticoagulante oral durante 2 días y controlar (Véase tabla 113.4).
- Sangrado inesperado con niveles terapéuticos: investigar enfermedad asociada, p. ej., renal o gastrointestinal.

Tabla 113.4. Manejo de la razón normalizada internacional elevada

Valor	Conducta
>3 y <5 No sangrado	No requiere reversión rápida No suministrar siguiente dosis Reiniciar luego en dosis más bajas hasta alcanzar INR deseado
>5 y <9 No sangrado pero requiere reversión rápida	Vitamina K: 2-4 mg v.o. en 24 h Dosis adicional: 1-2 mg, si INR está alto luego de 24 h
>9 y <20 No sangrado	Detener warfarina Vitamina K: 3-5 mg v.o. INR diario Repetir vitamina K si es necesario Reevaluar el caso antes de reiniciar warfarina

Atención al paciente quirúrgico que está anticoagulado:

- Suspender terapia anticoagulante y comenzar uso de heparinas fraccionadas en dosis terapéutica.
- Realizar tiempo de protrombina con INR urgente.
- Retrasar cirugía hasta normalizar INR.
- Administrar plasma fresco congelado a razón de 10-20 mL/kg cada 12 h.
- Administrar vitamina K en dosis de 5 a 10 mg i.v. diarios.
- Después del procedimiento quirúrgico el tratamiento anticoagulante oral debe ser reiniciado.

Contraindicaciones del tratamiento anticoagulante oral antagonista vitamina K:

- Contraindicaciones absolutas:
 - Diátesis hemorrágicas graves.
 - Procesos hemorrágicos activos.
 - Hipertensión arterial grave no controlada.
 - Hemorragia intracraneal reciente.
 - Aneurisma cerebral.

- Contraindicaciones relativas:
 - Retinopatía hemorrágica según su gravedad.
 - Úlcera gastroduodenal activa.
 - Malabsorción intestinal.
 - Alcoholismo.
 - Retraso mental.
 - Epilepsia.
 - Pericarditis con derrame.
 - Gestación.

Anticoagulantes orales inhibidores directos de la trombina

Dabigatran etexilate

Mecanismo de acción. Inhibe el sitio activo de la trombina y bloquea su actividad procoagulante. Es capaz de inhibir la trombina libre y la unida a fibrina, así como la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Algunos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos:

- Biodisponibilidad de 6 a 7 %.
- Después de su absorción oral es rápidamente biotransformada por esterasas a dabigatran, y alcanza niveles máximos entre 1 y 2 h de la administración oral.
- Tiempo de vida media entre 14 y 17 h.
- El 80 % se excreta por el riñón.
- Se contraindica el uso de potentes inhibidores de la glicoproteína P como el ketoconazol.
- Los alimentos no afectan su biodisponibilidad, pero postergan 2 h el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Indicaciones más frecuentes:

- Trombopprofilaxis de cirugía ortopédica.
- Fibrilación auricular no valvular.
- Tromboembolismo venoso.

Control de laboratorio. Prolongan el tiempo parcial de tromboplastina activado.

Consideraciones de importancia clínica:

- No existe antídoto para este fármaco.
- Los resultados son similares que con la warfarina y la incidencia de hemorragias es menor.
- En pacientes con sangrado, con peligro para la vida, puede utilizarse complejo protrombínico y factor VII a.
- Se inicia tratamiento después de 5 a 7 días de tratamiento previo con heparina o HBPM.
- La dispepsia es la reacción adversa más descrita.

Anticoagulantes orales inhibidores del factor X activado

Rivaroxaban

Mecanismo de acción. Es un inhibidor oral del factor X activado, inhibe el sitio activo del factor Xa libre y el incorporado al complejo protombinasa.

Algunos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos:

- Biodisponibilidad oral del 80 %.
- Los niveles plasmáticos pico se alcanzan entre las 2 y 3 h de administración oral.
- El tiempo de vida media es de 7 a 11 h.

- La tercera parte tiene aclaramiento renal, el resto se metaboliza a nivel hepático.
- Están contraindicados los inhibidores potentes de la glicoproteína P y CYP3A4 como el ketoconazol o el ritonavir.

Indicaciones más frecuentes:

- Tromboprofilaxis de cirugía ortopédica.
- Fibrilación auricular no valvular.

Consideraciones de importancia clínica:

- No existe antídoto para este fármaco.
- Es bien tolerado y no se asocia a dispepsia ni toxicidad hepática.
- El peor efecto adverso es la hemorragia.
- En pacientes con sangrado, con peligro para la vida, puede utilizarse complejo protombínico y factor VII a.

Apixaban

Igual mecanismo de acción e indicaciones que rivaroxaban.

Algunos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos:

- Biodisponibilidad oral del 50 %.
- Los niveles plasmáticos pico se alcanzan entre las 3 y 4 h de administración oral.
- El tiempo de vida media es de 8 a 14 h.
- Se metaboliza a nivel hepático según la vía CYP3A4/5 e independiente de esta y el 25 % sufre aclaramiento renal sin modificación.
- Deben evitarse los inhibidores potentes de la glicoproteína P y CYP3A4 como el ketoconazol o el ritonavir.

Consideraciones de importancia clínica:

- No existe antídoto para este fármaco.
- Excelente tolerabilidad y no se asocia a dispepsia ni toxicidad hepática.
- La hemorragia es poco frecuente, pero en pacientes con sangrado, con peligro para la vida, puede utilizarse complejo protombínico y factor VII a.

Existen otros anticoagulantes orales recientes:

- Edoxaban: inhibidor del factor Xa.
- Betrixaban: inhibidor del factor Xa.

Anticoagulantes parenterales

En 1916, un estudiante de medicina, J. McLean, que investigaba sustancias coagulantes procedentes de diversos tejidos, encontró accidentalmente una sustancia que retardaba de forma considerable la coagulación, tanto in vitro como en inyección intravenosa en solución 1:100 000. Más tarde, Howel y Holt en 1918 consiguieron extraer este agente, y le dieron el nombre de heparina, por ser el hígado el lugar donde encontraron mayor cantidad.

Heparina

La heparina se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo humano, y existen concentraciones elevadas en el hígado y los pulmones. Se almacena en las granulaciones de mastocitos y basófilos. Se clasifica en:

- Heparina no fraccionada (HNF):

- Sódica.
- Cálcica.

Su estructura es la siguiente:

- Mucopolisacárido de peso molecular de alrededor de 16 000 Da.
- Compuesta por unidades de glucosamina sulfatada y ácido d-glucurónico, conectados por enlaces glucosídicos.
- Posee una carga eléctrica altamente negativa, lo que le permite unirse a sustancias de carácter básico como la protamina, azul de toluidina, hexadimetrina, etc., capaces de metabolizarla, y que ocasiona la pérdida de la actividad anticoagulante.
- El ácido sulfamídico y los residuos de sulfato son los responsables de la actividad anticoagulante, o sea, en la medida que aumenta el número de átomos de azufre en los distintos prototipos de moléculas sintetizadas aumenta el poder anticoagulante.
- Mediante degradaciones enzimáticas despolimerizantes puede fraccionarse la molécula, por lo que se necesita la presencia de un pentasacárido para no perder la acción farmacológica.

Mecanismo de acción. La heparina no fraccionada actúa como anticoagulante, es lipolítica y de activación plaquetaria (Véase fig. 113.3).

- Anticoagulante:
 - Acelera la formación de los complejos moleculares entre la antitrombina III (AT III) y las serinas-proteasas de la coagulación (F II, IX, X, XI y XII, la plasmina y calicreína). El FIIa y el F Xa poseen mayor porcentaje de unión e implicación clínica.
 - Modifica de forma alostérica a la AT III en sus residuos de arginina, sitios donde se une la trombina. Al unirse a la AT III provoca un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima.
 - Los sitios serina activos de la trombina interaccionan con los restos de arginina de los complejos HNF en mil veces la velocidad de unión con la trombina.
 - Una vez que la trombina se ha inactivado, la heparina no fraccionada se libera del complejo ternario y puede unirse a otra molécula de AT III, y se degradan los complejos AT III-trombina por el SER.
- Lipolítica: provocan la liberación de lipoproteínlipasa y triglicérido lipasa hepática, con lo que causan un efecto lipolítico.
- Activación plaquetaria: la heparina no fraccionada activa la función plaquetaria mediada por IgG mediante la cual se incrementa la unión plaqueta-endotelio y se modifican los mecanismos de activación intraplaquetarios (AMPc y prostanoides).

Características farmacológicas:

1. No se absorben por vía oral.
2. No atraviesan la placenta.
3. La vía de elección es la parenteral:
 - Vía intravenosa: heparina sódica.
 - Vía subcutánea: heparina cálcica (una dosis cada 12 h).
4. En la sangre se unen a proteínas.
5. Desaparecen rápidamente de la circulación, debido a su alta tasa de eliminación renal y su rápida unión a las células endoteliales.
6. Vida media: 0,4-2,5 h.
7. Aclaramiento de la heparina en el plasma.
 - Mecanismo rápido saturable:
 - Se debe a la unión de la heparina a los receptores en las células endoteliales y los macrófagos, donde es internalizada y despolimerizada.

- En dosis terapéuticas, una proporción considerable de la heparina administrada es removida de la circulación por este mecanismo.
- Mecanismo más lento de primer orden:
 - Principalmente renal.
 - La respuesta anticoagulante de la heparina no es lineal, por lo que a medida que se aumenta la dosis, crece en forma desproporcionada tanto la intensidad como la duración de su efecto.

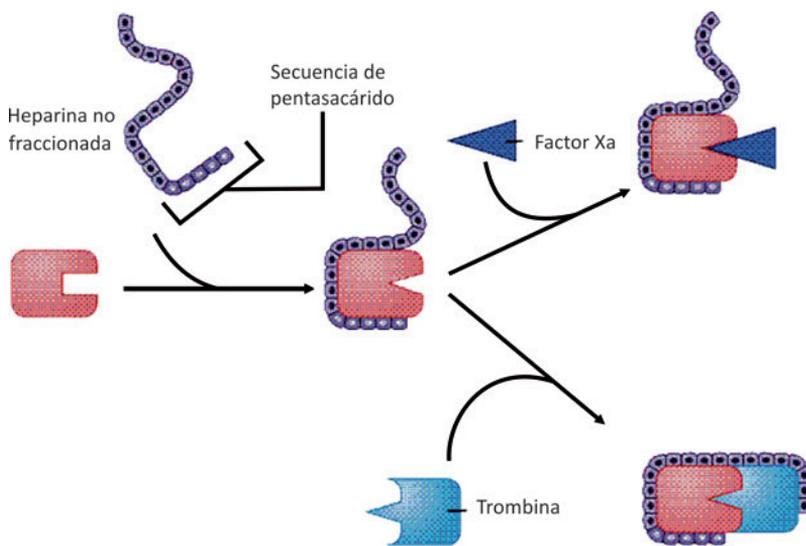


Fig. 113.3. Mecanismo de acción anticoagulante de la heparina no fraccionada.

Control de laboratorio. Para el control del efecto de las heparinas no fraccionadas se utiliza el TPTa. Se aconseja que los valores sean entre 2 y 2,5 veces más prolongados de lo normal.

La respuesta del tiempo parcial de tromboplastina activado a la acción anticoagulante de la heparina se reduce en:

- Embarazo.
- Neoplasias.
- Trombosis aguda.
- Cirugía mayor.

Durante las primeras 24 h se debería controlar un tiempo parcial de tromboplastina activado 6 h después del bolo inicial y cada 24 h después de estabilizar la dosis.

Indicaciones y dosis de las heparinas:

- Prevención de la trombosis venosa profunda posoperatoria: se administran las heparinas como profilaxis, desde 2 h antes de la cirugía, ya sean las heparinas no fraccionadas en bajas dosis (5000 U cada 8-12 h) o las heparinas de bajo peso molecular.
- Trombosis venosa profunda no quirúrgica (que no sean susceptibles de tratamiento trombolítico): La administración durante 7 a 10 días de heparina debe continuarse con anticoagulantes orales.
- La heparina de bajo peso molecular es la de elección durante el embarazo.
- Prevención de la trombosis durante procedimientos intravasculares:

- Tratamiento del tromboembolismo pulmonar: se requieren aumentar dosis de heparina por vía i.v. (10 000-20 000 U, más 30 000-40 000 U en 24 h) y luego se pasar a anticoagulantes orales.
- Tratamiento del infarto de miocardio agudo: sobre todo cuando no se realiza trombólisis con estreptoquinasa. Además, en infartos extensos, fibrilación auricular, presencia de trombo intracavitario y otro fenómeno tromboembólico asociado.
- Tratamiento de oclusiones arteriales periféricas: para evitar la extensión de la lesión trombótica (cola coagulativa del trombo), y también después del tratamiento principal que es trombolítico y quirúrgico.
- Coagulación intravascular diseminada: existe consenso de su uso en algunas categorías de coagulación intravascular diseminada como carcinomas metastásicos, púrpura fulminante, aneurisma aórtico (antes de la resección). Además, cuando el cuadro clínico esté caracterizado por trombosis microvascular con fallo orgánico asociado. El uso de heparinas de bajo peso molecular es el más extendido.

Efectos indeseables de las heparinas:

1. Hemorragia: el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con heparina es más frecuente cuando se administran las heparinas no fraccionadas por su acción antitrombínica. Está influenciado por:
 - Dosis de heparina y respuesta anticoagulante del paciente.
 - Forma de administración de la heparina.
 - Condición clínica del paciente.
 - Uso concomitante de drogas antiplaquetarias o agentes fibrinolíticos.
 - Riesgo de hemorragia postraumática: se incrementa en individuos mayores de 60 años, alcohólicos crónicos o en personas con insuficiencia renal.
 - Las heparinas de bajo peso molecular poseen menor incidencia de hemorragias en dosis anticoagulantes con respecto a las heparinas no fraccionadas.
2. Trombocitopenia: existen dos formas de trombocitopenia inducida por heparinas:
 - Forma precoz, benigna, no inmune y reversible: el mecanismo se desconoce, aunque probablemente esté asociado a la interacción de la heparina con las plaquetas.
 - Forma más tardía, grave, mediada por anticuerpos: se caracteriza por activación de las plaquetas mediada por anticuerpos y trombosis:
 - Se manifiesta por trombocitopenia que aparece de 5 a 15 días después de iniciado el tratamiento, que en la mayoría de los casos progresa a niveles muy bajos de recuento de plaquetas.
 - Se asocia a trombosis venosa y arterial (forma más grave del cuadro).
 - El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, con exclusión de otras causas y la demostración en el laboratorio del Ac. dependiente de heparina.
 - El recuento de plaquetas vuelve a su valor basal en una semana después de suspender el tratamiento.
 - Las personas con antecedentes de trombocitopenia por heparina no fraccionada deben recibir antiagregantes plaquetarios en forma conjunta.
 - Las heparinas de bajo peso molecular no han mostrado esta acción.
3. Osteoporosis: relacionada con aumento de la reabsorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa, que depende más de la dosis que de la duración del tratamiento o del tamaño de la molécula. Las heparinas de bajo peso molecular también pueden presentar este efecto.
4. Necrosis dérmica: complicación rara, que se relaciona con una interacción Ag-Ac en el sitio de la inyección, asociada a una acumulación de plaquetas activadas.

5. Inhibición de la producción de aldosterona: puede ocurrir con dosis muy altas (más de 20 000 U/día) lo que origina hiperpotasemia.

Antídoto para revertir la acción de la heparina parenteral

Se emplea el sulfato de protamina: Cada vial de 5 mL contiene 50 mg. Cada mililitro de solución contiene 10 mg de sulfato de protamina.

Indicaciones terapéuticas:

- Neutralización de la acción anticoagulante de la heparina y heparinas de bajo peso molecular.
- Restablecimiento rápido a la normalidad del tiempo de coagulación en pacientes que han recibido heparina durante la cirugía, circulación extracorpórea o diálisis.
- Tratamiento de hemorragias causadas por heparina.

Forma de administración. Se administra 1 mg de sulfato de protamina (1 mL) por cada 100 U de heparina, a neutralizar si el tiempo transcurrido desde la administración de la heparina es menor que 15 min.

Cuando el tiempo transcurrido es mayor que 15 min, se reducirá de manera proporcional la cantidad de sulfato de protamina, hasta llegar a la mitad; si han pasado más de 30 min, la dosis deberá ser de 0,5 mg de protamina por cada 100 U de heparina, y así sucesivamente. No deben administrarse más de 50 mg (5 mL) de sulfato de protamina en una sola dosis.

En los supuestos de cirugía arterial o cardíaca con circulación extracorpórea, en los que hay que neutralizar grandes cantidades de heparina, la dosis de protamina se debe controlar mediante pruebas de coagulación: tiempo parcial de tromboplastina activada o tiempo de coagulación activado, realizadas de 5 a 15 min después de la administración de sulfato de protamina y repetir las según las necesidades.

Manejo de la trombocitopenia inducida por heparina:

- Suspender heparinas.
- Ofrecer una alternativa anticoagulante como: lepirudina, argatroban, bivalirudina, danaparoid o fondaparinux.
- No transfundir plaquetas.
- No comenzar warfarina hasta que el recuento plaquetario retorne a los niveles basales.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad.
- Alteraciones de la coagulación.
- Endocarditis infecciosa, trombosis activa.
- Carcinoma visceral.
- Enfermedad hepática o renal avanzada.
- Amenaza de aborto.
- Sangrado digestivo.
- Cirugía de cerebro, médula espinal y ocular.
- Punción lumbar o bloqueo anestésico regional.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular están formadas por las distintas fracciones de heparina no fraccionada que pueden obtenerse de forma química. Poseen por lo general un peso molecular que va desde 2500 hasta 8000 Da. Derivan de la heparina no fraccionada por despolimerización química o enzimática, que produce fragmentos de un tercio el tamaño de la heparina, con un peso molecular de 4000 a 5000 Da (Véase tabla 113.5).

Esta modificación de la molécula produce:

- Cambio en el perfil anticoagulante con pérdida progresiva de su capacidad de inhibir la trombina.
- Reducción de la capacidad de unirse a proteínas.
- Menor unión a las plaquetas.

Tabla 113.5. Características de las heparinas de bajo peso molecular

Agente	Nombre comercial	Peso molecular (Da)
Dalteparina	Fragmin	5 819
Enoxaparina	Clexane	4 371
Nadroparina	Fraxiparin	4 855
Tizaparina	Logiparin	5 866

Mecanismo de acción. La heparinas de bajo peso molecular inactiva el factor Xa (Véase fig. 113.4):

- Al igual que las heparina no fraccionada ejerce su actividad anticoagulante por activación de la antitrombina III.
- Contiene un pentasacárido de 1700 Da.
- Cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina más que la inhibición de la trombina.
- No modifica la unión AT III-Xa, por lo que se inactiva de igual forma.
- No puede unirse a la trombina, y presenta una acción específica.
- Esta acción se mantiene hasta un peso molecular de 6000 a 8000 Da, si bien la relación antiXa/anti-IIa se equilibra progresivamente, al ir aumentando el peso molecular.

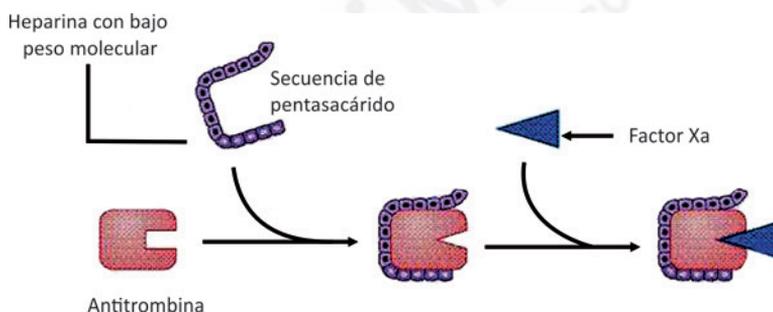


Fig. 113.4. Mecanismo de acción anticoagulante de la HBPM.

Algunos aspectos farmacocinéticos. Las heparinas de bajo peso molecular presentan diferencias farmacocinéticas con respecto a las heparinas no fraccionadas:

- Mayor biodisponibilidad del 87 al 98 % y larga vida media después de su administración en el tejido celular subcutáneo.
- Eliminación renal más lenta, independientemente de la dosis (mecanismo no saturable).
- Menor unión a células endoteliales.
- Bajo riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis.

Todos estos elementos determinan una vida media plasmática de casi el doble de las heparinas no fraccionadas, que permite su uso 1-2 veces por día para profilaxis o tratamiento y una respuesta antitrombótica predecible que posibilita usarla sin monitorización de laboratorio.

Control de laboratorio. Si se necesita monitoreo, se deben medir los niveles de antifactor Xa, ya que las heparinas de bajo peso molecular tienen muy poco efecto en el tiempo parcial de tromboplastina activado. El rango de los niveles terapéuticos antifactor Xa se encuentran entre 0,5 y 1,2 U/mL cuando son medidos 3-4 h después de la administración de heparina de bajo peso

molecular. Cuando se utilizan de forma profiláctica el pico de antifactor Xa deseado debe estar entre 0,2 y 0,5 U/mL.

Fondaparinux

Es un pentasacárido de secuencia análogo sintético que se une a la antitrombina. Se diferencia de las heparinas de bajo peso molecular en su menor peso molecular (1728), mayor biodisponibilidad y vida media en plasma.

Mecanismo de acción. Se une solo a la antitrombina III, su molécula es muy pequeña para unir trombina y antitrombina, y por ello solo cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina (Véase fig. 113.5).

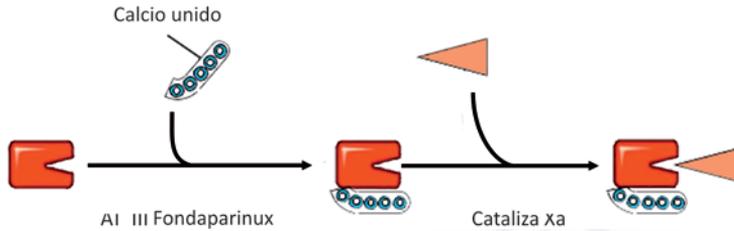


Fig. 113.5. Mecanismo de acción del fondaparinux.

Indicaciones:

- Trombopprofilaxis en entidades clínicas, cirugía general y ortopédica.
- Es una alternativa para la heparina y la heparina de bajo peso molecular al iniciar el tratamiento en pacientes con tromboembolismo venoso.
- En algunos países se considera una alternativa en pacientes con síndrome coronario agudo.

Farmacología:

- Tiene una completa biodisponibilidad después de su inyección subcutánea y no se une a las proteínas plasmáticas ni a las células endoteliales.
- Su aclaramiento es renal y la dosis independiente; su tiempo de vida media en el plasma es de 17 h.
- Se administra por vía subcutánea una vez al día, en dosis de 2,5 mg para la profilaxis y de 7,5 mg para el tratamiento del tromboembolismo.

Efectos indeseables. La hemorragia es la complicación más frecuente y no existe antídoto para esta. Se ha utilizado factor VII recombinante para tratar esta complicación con buenos resultados.

Inhibidores directos de la trombina

El inhibidor natural es la hirudina. Existen otros que se obtienen mediante procesos recombinantes como la lepirudina, desirudina y el argatroban. Asimismo, se puede obtener por vía sintética como la bivalirudina (Véase tabla 113.6).

Mecanismo de acción. Son inhibidores directos que no requieren cofactor plasmático. Se unen directamente a la trombina y bloquean la interacción con sus sustratos.

Tabla 113.6. Comparación de las propiedades de los inhibidores directos de la trombina parenterales

Propiedades	Hirudina	Bivalirudina	Argatroban
Masa molecular	7000	1980	527
Aclaramiento renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Tiempo de vida media en el plasma (min) (mantenimiento)	60	25	45

Lepirudina y desirudina

Son formas recombinantes de hirudina e inhibidores bivalentes directos de la trombina. La lepirudina se administra en infusión intravenosa continua y tiene un tiempo de vida media de 60 min, mientras la desirudina se administra subcutánea dos veces al día y su vida media es de 2 h. El aclaramiento de ambas drogas se realiza a nivel renal y pueden acumularse en pacientes con deterioro de la función renal. La desirudina no requiere monitorización, por el contrario la lepirudina necesita monitoreo con tiempo parcial de tromboplastina activado y la dosis debe ser ajustada hasta lograr un tiempo parcial de tromboplastina activado de 1,5 a 2,5 veces el control.

Argatrobán

Es un inhibidor univalente del sitio activo de la trombina y se metaboliza a nivel hepático. No tiene aclaramiento renal y es el tratamiento de elección en pacientes con disminución del filtrado glomerular.

El argatrobán se administra en infusión intravenosa continua y su tiempo de vida media en el plasma es de 45 min. El tiempo parcial de tromboplastina activado se emplea para monitorear su efecto anticoagulante y la dosis debe ser ajustada hasta alcanzar 1,5-3 veces el valor normal, pero no se debe exceder los 100 s. Además, puede prolongar el INR complicando la transición a warfarina.

Bivalirudina

Es un inhibidor bivalente de la trombina con vida media plasmática de 25 min. Su degradación se realiza por peptidasas y es parcialmente excretado por vía renal. La actividad anticoagulante en dosis bajas puede monitorearse mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado. Produce escasos eventos hemorrágicos y por su corta vida media puede ser en el futuro una alternativa atractiva a la heparina en pacientes con intervenciones coronarias percutáneas.

Aún queda mucho por conocer de los nuevos anticoagulantes y se necesita realizar más estudios multicéntricos para lograr extender sus usos y comercialización.

Bibliografía

- Agarwal, S., Hachamovitch, R., and Menon, V. (2012). Current trial associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archivos Internationales de Medicina*, 172(8): 623-631. Recuperado de: http://jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/intemed/23011/ira120001_623_631.pdf
- Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., et al. (2012). Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2): 44-88. doi: 10.1378/chest.11-2292
- Agnelli, G., Buller H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S. et al. (2013). Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal Medicine*, 368: 699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541

- Ansell, J. (2012). New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 125(1): 165-170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031153
- Bauer, K. A. (2012). Reversal of antithrombotic agents. *American Journal Hematology*, 87(Suppl 1): 119-126. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23165/full>
- Bondarenko, M., Curti, C., Montana, M., Rathelot, P., and Vanelle, P. (2013). Efficacy and Toxicity of Factor Xa Inhibitors. *Journal Pharm Pharmaceut Sci*, 16(1): 74-88. Recuperado de: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/viewFile/18644/14710>
- Bridge. Study Investigators. (2012). Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation*, 125(12): 496-498.
- Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, M. D., Lloyd, H., Hu, D, et al. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal Medicine*, 368: 513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1111096
- Connolly, S. J. et al. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal Medicine*, 364: 806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
- Cowel, R. P. (2014). Direct oral anticoagulants: integration into clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*, 90(1067): 529-539, doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132474
- Cuker, A., and Cines, D. B. (2012). How I treat heparin-induced thrombocytopenia Blood. Washington: doi: <https://doi.org/10.1182/bl>
- Eikelboom, J. W. et al. (2011). Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anti-coagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 123(21): 2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- (2013). Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal Medicine*, 369(13): 1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.
- Eikelboom, J. W., and Weitz, J. I. (2010). New anticoagulants. *Circulation*, 121: 1523-1532. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119>
- Eistein, P. E. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England Journal Medicine*, 366: 1287-1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572
- Eriksson, B. I., Quinlan, D. J., and Eikelboom, J. W. (2011). Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*, 62: 41-57. Recuperado de: <http://xa.yimg.com/kq/groups/14982767/792620496/name/Novel+Oral+Factor+Xa.pdf>
- Falck-Ytter, Y. et al. (2012). Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2): 78S-325. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1159591>
- García, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J.I., and Samama, M. M. (2012). Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2): 24-43. doi:10.1378/chest.11-2291
- Goldhaber, S. Z. et al. (2011). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal Medicine*, 365: 2167-77. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1110899#t=article>
- Granger, C. B. et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal Medicine*, 365: 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
- Granger, C. B., Armaganjian, L. V. (2012). Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation*, 125(1):159-164. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146
- Hoffman, R. et al. (2013). *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier. Recuperado de: https://books.google.com/cu/books?hl=es&lr=&id=a1estSuaQ6kC&oi=fnd&pg=PP1&dq=+Basic+Principles+and+Practice&ots=2XfvT2Omqp&sig=VO9OrUBJcN9JMfTP3BLI-QywuIk&redir_esc=y#v=onepage&q=Basic%20Principles%20and%20Practice&f=false
- James, P., and Coller, B. S. (2012). Phenotyping Bleeding. *Curr Opin Hematol*, 19(5): 406-412. doi: 10.1097/MOH.0b013e32835673ab
- Kaatz, S., and Crowther, M. (2013). Reversal of target-specific oral anticoagulants. *Journal Thrombosis and Thrombolysis*, 36(2): 195-202. DOI: 10.1007/s11239-013-0923-y
- Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A.J., et al. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based

- clinical practice guidelines. *Chest*, 141: 419-94. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1159520>
- Levy, J. H., Faraoni, D., Spring J. L., Douketis, J. D., Samama, CH. M. et al. (2013). Managing New Oral Anticoagulants in the Perioperative and Intensive Care Unit Setting. *Anesthesiology*, 118: 1466-74. doi:10.1097/ALN.0b013e318289bcba
- Lyman, G. H. et al. (2013). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal Clinical Oncology*, 31(17): 2189-2204. Recuperado de: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2013.49.1118>
- Nakashima, M. O., and Rogers H. J. (2014). Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*, 49(2): 85-94.
- Prins, M. H. et al. (2013). Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*, 11: 21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21
- Samama, M. M. et al. (2012). Evaluation of the prothrombin time for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls: Results of a multicenter field trial. *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis*, 18(2): 150-158. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029611426282>
- Samama, M. M. et al. (2012). Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurements of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thrombosis Haemostasis*, 107(2): 379-387. <https://doi.org/10.1160/TH11-06-0391>
- Samama, M. M., Amiral, J., Guinet, C., Le Flem, L., and Seghatchian, J. (2013). Monitoring plasma levels of factor Xa inhibitors: how, why and when? *Expert Review Hematology*, 6(2): 155-164. <http://dx.doi.org/10.1586/ehm.13.11>
- Scaglione, F. (2013). New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical Pharmacokinetics*, 52: 69-82. doi:10.1007/s40262-012-0030-9
- Schiele, F. et al. (2013). Specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 121(18): 3554-3562. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-468207>
- Schulman, S. et al. (2014). Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 129: 764-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
- Schulman, S., and Crowther, M. A. (2012). How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*, 119(3): 3016-3023. doi:10.1182/blood-2011-10-378950
- Showkathali, R., and Natarajan, A. (2012). Antiplatelet and Antithrombin Strategies in Acute Coronary Syndrome: State-Of-The-Art Review. *Current Cardiology Reviews*, 8(3): 239-249. doi: 10.2174/157340312803217193
- Snipelisky, D., and Kusumoto, F. (2013). Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *Journal of Blood Medicine*, 4: 89-99. doi: 10.2147/JBM.S41404
- Tripodi, A. (2012). Problems and solutions for testing hemostasis assays whilst patients are on anticoagulants. *Seminars Thrombosis Hemostasis*, 38(6): 586-592. Recuperado de: <https://insights.ovid.com/seminars-thrombosis-hemostasis/sethe/2012/38/060/problems-solutions-testing-hemostasis-assays/6/00007536>
- Walenga, J. M., and Lyman, G. H. (2013). Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Critical Reviews Oncology Hematology*, 88(1): 1-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.007>
- Weitz, J. I., and Gross, P. L. (2012). New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology, the Education Program*, 2012(1): 536-540. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536
- Yoshida, K. et al. (2012). Increased fibrinolysis increases bleeding in orthopedic patients receiving prophylactic fondaparinux. *International Journal of Hematology*, 95: 160-166. doi: 10.1007/s12185-012-1004-2
- You, J. J. et al. (2012). Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2): 531-75. doi:10.1378/chest.11-2304

COMPLICACIONES DEL PACIENTE CON ANEMIA DREPANOCÍTICA

Dr. Manuel Antonio Arce González

Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las hemoglobinopatías clínicamente importantes se deben a mutaciones del gen β de la hemoglobina; las distintas formas en que se pueden presentar abarcan la anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o los estigmas vasooclusivos. Dentro de las variantes de las hemoglobinas anormales se destaca por su significación clínica la hemoglobina S.

Clasificación de las hemoglobinopatías

Existen cinco clases principales de hemoglobinopatías.

1. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas.
2. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina.
3. Variantes de la hemoglobina talasémica: hemoglobina estructuralmente anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico.
4. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia de altas concentraciones de hemoglobina F en adultos.
5. Hemoglobinopatías adquiridas.

Definiciones

El término *drepanocitosis* describe las alteraciones genéticas determinadas por un predominio de la hemoglobina S (Hb S). En orden de frecuencia estas alteraciones incluyen la hemoglobinopatía SS, también conocida como anemia drepanocítica o anemia falciforme (más frecuente a nivel mundial), la hemoglobinopatía SC y los dos tipos de S β talasemias (S β 0 y S β +), poco frecuente en Cuba; la asociación de la Hb S con otras hemoglobinas anormales como la D o la O_{ARAB}, induce enfermedad. El rasgo drepanocítico en raras ocasiones se expresa de forma clínica.

Genética y epidemiología

Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico.

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el resultado de la sustitución de un ácido glutámico por valina en la cadena de β -globina. Los heterocigotos con rasgo drepanocítico (Hb AS) son portadores asintomáticos. Los enfermos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos, cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta la cadena de β -globina. Entre estos, las formas más frecuentes son la Hb SC o la Hb S β -talasemia, bien S β -talasemia+, cuando se produce determinada cantidad de Hb A (la hemoglobina normal del adulto) en el gen afectado de β -talasemia, o bien S β -talasemia 0, cuando no se produce nada de Hb A, por lo que solo existe Hb S dentro del hematíe. Las formas más graves de la enfermedad son la Hb SS y la S β -talasemia 0, mientras que la Hb SC y la S β -talasemia+ evolucionan de forma más leve.

La anemia drepanocítica es la hemoglobinopatía estructural más frecuente; su forma heterocigota afecta a casi el 8 % de las personas de raza negra, la forma homocigota a 1 de cada 400, aunque esta característica no es exclusiva de esta raza. Entre el 2 y el 3 % de los afroestadounidenses son portadores de un alelo de hemoglobina C. La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia -los llamados haplotipos-) hace unos 4 000 años y se mantuvo gracias a la protección especial que confiere frente a la malaria. Eso explica la diferente frecuencia en la presencia de portadores: del 8 % en la población afroamericana hasta el 30-40 % en algunos países subsaharianos, donde la malaria sigue siendo una causa importante de mortalidad. Presente con mayor frecuencia en el África subsahariana donde el gen se encuentra hasta en el 40 % de la población, y en descendientes afroamericanos en 8 % de la población; además, existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y el Norte de África, así como en Arabia Saudita e India. Los africanos y sus descendientes afroamericanos presentan una forma más grave de la enfermedad en comparación con las personas asiáticas o del mediterráneo.

Es evidente la influencia de los factores genéticos en la variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad, pues se considera que la producción de Hb S es un evento monogénico indispensable, pero insuficiente para determinar el fenotipo. Otros genes no ligados al locus de la globina β llamados pleiotrópicos o efectores secundarios intervienen en diferentes procesos como la velocidad de destrucción de los hematíes, la formación de células densas, la adherencia al endotelio vascular y otros involucrados en la fisiopatología. No todos los pacientes tienen los mismos genes pleiotrópicos, por lo que la gravedad de la anemia drepanocítica es muy variable. En el estudio del perfil genético se pueden identificar estos genes y también los epistáticos o modificadores, que ayudan a definir el riesgo individual. Ejemplo de genes epistáticos son la mutación 158 C-T en el gen γ , que determina un aumento de la Hb F sobre todo en pacientes con el haplotipo senegal y asiático.

Fisiopatología

La sustitución de los aminoácidos hidrófobos de la Hb S, entendida esta como una mutación puntual en el codón 6 del gen de la globina β , es consecuencia de la sustitución de un solo nucleótido (GTG-GTA), y como resultado, el reemplazo del ácido glutámico por la valina en la superficie de la molécula provoca que ante un estado desoxigenado, el residuo sustituto de valina en esta molécula va a participar en un contacto intermolecular, dentro del espacio hidrofóbico, sobre una molécula de Hb cercana. Esta interacción conduce a la formación de un polímero de Hb que altera su solubilidad; el depósito de Hb desnaturalizada sobre la membrana del glóbulo rojo va a actuar distorsionando la pared, por lo que este resulta más rígido, en tanto adquiere una forma de hoz o media luna (Véase fig. 114.1).

La polimerización es un proceso muy complejo resultado de la formación de tetrámeros de Hb S agregados o gelificados. Resulta la transición de sol a gel de la Hb S el origen del aumento de la viscosidad de la sangre, de la distorsión del hematíe con el consecuente enlentecimiento del flujo circulatorio y de la oclusión vascular. Diferentes variables afectan la formación del gel como: el nivel de oxígeno, el pH, la temperatura, la fuerza iónica, 2,3-difosfoglicerato y la concentración de Hb S. El mecanismo de la doble nucleación explica la cinética de la polimerización, la cual comienza por un proceso llamado de nucleación homogénea, que tiene lugar en la Hb S en solución y por el cual se agregan moléculas aisladas de Hb S desoxigenada.

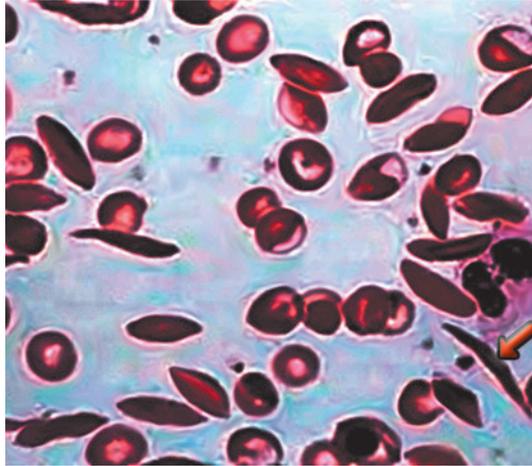


Fig. 114.1. Frotis de sangre periférica en la anemia drepanocítica. Hematíe en forma alargada, similar a una medialuna, señalado por la flecha.

El resultado del mecanismo de la doble nucleación es un tiempo de demora más o menos de 30 s entre el comienzo de la desoxigenación y la formación del polímero, y su aumento exponencial con deformación de la célula. La ocurrencia de pequeños cambios en la concentración de Hb tiene un efecto manifiesto en el tiempo de demora. Cuando ocurre una desoxigenación rápida, el tiempo en que los hematíes se deforman es alrededor de 30 s. La cinética de esta reacción desempeña un papel crítico en la reología y morfología de los hematíes circulantes, e influye en la fisiopatología de la oclusión vascular. La relación entre la fracción de Hb S polimerizada en el hematíe y la gravedad de las manifestaciones clínicas no es en lo absoluto clara; de prolongarse el tiempo de tránsito por la microcirculación o si disminuye el tiempo de demora, todos los hematíes tendrán Hb polimerizada en su interior, estos se deformarán y ocurrirá la vasooclusión; por el contrario, si el tiempo de tránsito por la circulación capilar es corto, no habrá oclusión.

Un efecto significativo sobre el tiempo de demora está relacionado con la concentración dentro del hematíe de la Hb A y la Hb F. En este sentido la posibilidad real de incrementar farmacológicamente los niveles de Hb F, logrando aumentar el tiempo de demora y la polimerización de la Hb S, adquiere gran importancia, basado en el reconocimiento de que, en determinadas circunstancias, la Hb A puede formar parte del polímero de Hb S, pero la Hb F es siempre excluida. Esta es la razón por la cual la S, persistencia hereditaria de la Hb F, es prácticamente asintomática.

Estos hematíes tienen como característica que son menos deformables en la microcirculación, ocluyéndola, pues acortan su sobrevida, provocan eventos que culminan en las cri-

sis vasooclusivas dolorosas, isquemia tisular, anemia hemolítica y daño crónico de diferentes órganos, hechos que caracterizan la expresión clínica de la enfermedad. La deformación de los hematíes adopta diferentes formas según la velocidad en que ocurre la desoxigenación; si se produce rápidamente, se formará el hematíe granular; si es menos rápida, el hematíe es en “hojas de acebo”; si es lenta, el drepanocito es reversible o irreversible. Este último es el que se observa en la lámina de sangre periférica, tiene un daño irreversible de la membrana, pero la Hb en su interior no está polimerizada. Existe una correlación entre el número de drepanocitos irreversibles con la magnitud de la hemólisis, pero no con la frecuencia de las crisis vasooclusivas dolorosas.

Se debe destacar que la Hb desnaturalizada va a afectar las bombas iónicas de la membrana, en tanto compromete la salida de cationes del hematíe y le ocasiona deshidratación celular e incremento de la adherencia al endotelio. La deshidratación de los hematíes, con la consiguiente formación de células densas y drepanocitos irreversibles, resulta de una homeostasis anormal de cationes. Estas células influyen en la prolongación del tiempo de tránsito de la sangre a través de la microcirculación y también en el grado de hemólisis, por lo que contribuyen a la deshidratación del hematíe: el cotransporte de Cl-K y la salida de K activada por el Ca⁺⁺ (cadena Gardos). El fenómeno que se produce está explicado porque en el estado basal del paciente, el Ca⁺⁺ está aumentado en los GR SS, pero dentro de vesículas intracelulares con concentraciones normales en el citoplasma. Al ocurrir la deformación de la membrana, sucede un aumento transitorio del Ca⁺⁺ en el citoplasma, suficiente para activar la cadena Gardos, que a su vez induce la salida de K y agua de la célula, conduce a la deshidratación, falciformación y formación de células densas. La formación de drepanocitos irreversibles, a partir de la transformación de subpoblaciones de drepanocitos jóvenes, ocurre debido a la rápida deshidratación como consecuencia de la activación combinada del cotransporte de Cl-K y de la cadena Gardos.

La asociación entre los procesos infecciosos, el incremento de la hemólisis y las crisis vasooclusivas dolorosas en los pacientes, se explica por la acción del edema de la célula y la acidosis como activadores del cotransporte de Cl-K, en tanto las moléculas proinflamatorias de la cadena Gardos actúan farmacológicamente como inhibidores del magnesio del cotransporte de Cl-K, mientras que el cotrimazol lo hace de la cadena Gardos.

La liberación de mediadores inflamatorios y factores procoagulantes es producida por la lesión endotelial. De esta forma se modula la respuesta local, lo que explica la afectación de diversos órganos.

La subsecuente despolimerización es reversible si las condiciones del ambiente son favorables; en cambio, la despolimerización se vuelve irreversible si el hematíe tarda en llegar a una zona con adecuada tensión de oxígeno.

En la drepanocitosis hay una pérdida de la asimetría de la membrana con exposición de la fosfatidilserina en la superficie, aumenta la adhesión de los hematíes entre sí y las células endoteliales, y condiciona un fenotipo procoagulante de este. En este orden, la Hb F protege contra el movimiento de la fosfatidilserina hacia la superficie de la membrana. La existencia de esta bicapa lipídica disfuncional contribuye a la fisiopatología de la enfermedad.

La inestabilidad de la Hb S tiende a la desnaturalización, formando pequeños cuerpos de Heinz que se unen con agregados de banda 3. Son los anticuerpos antibanda 3 los que disminuyen la adhesión de los hematíes al CD36 de las células endoteliales, razón por la cual los agregados de banda 3 intervienen en la aparición como en la resolución de las crisis vasooclusivas dolorosas. El daño de la membrana se potencia además por la tendencia a la autooxidación de la Hb S, que forma metahemoglobina, genera oxidantes como superóxido, peróxido y radicales hidroxilos.

La adhesión de los glóbulos rojos SS al endotelio in vitro se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Los reticulocitos y hematíes jóvenes son los primeros en adherirse, al disponer de más receptores que involucran moléculas de adhesión en su superficie. La posterior adhesión de agregados heterocelulares de células densas, drepanocitos irreversibles y leucocitos incrementa la oclusión vascular, propicia la hipoxia local, la acidosis y el aumento de la polimerización de la Hb S con la consecuente oclusión de los vasos adyacentes.

Múltiples son las moléculas que favorecen la adhesión en el hematíe, fundamentalmente están descritas: CD 47, CD36, $\alpha 4 \beta 1$, glicolípidos sulfatados, fosfatidilserina, agregados de banda 3 y el BCAM/Lu. Las reconocidas que promueven la adhesión en las células endoteliales son VCAM-1, CD36, $\alpha V \beta 3$, P-selectina, laminina y la fibronectina. La trombospondina, la fibronectina y la laminina solubles, así como el factor Von Willebrand se identifican como las moléculas de unión en el plasma. El estrés puede explicar su causalidad en la aparición de las crisis vasooclusivas dolorosas, al inducir la liberación de epinefrina que modula los procesos adhesivos.

En el proceso de oclusión vascular interviene el endotelio, cuya activación tiene lugar a través de un factor de transcripción (nuclear factor kappa B [NFkB]), del factor de crecimiento rápido del endotelio (EGR-1) y del factor de activación de la proteína (AP-1). Una vez activado el endotelio tiene un fenotipo proinflamatorio, proadhesivo y procoagulante que proporciona las condiciones para la oclusión vascular.

Durante las infecciones bacterianas, los estímulos inflamatorios y las citocinas como el FNT α , las IL1 y la IL8 activan las células endoteliales, elementos que explican las crisis vasooclusivas en estos contextos. Tanto la disminución del óxido nítrico como el aumento de la endotelina 1 intervienen en el tono vasomotor y en las alteraciones del endotelio. Definido como un potente vasodilatador el óxido nítrico regula la adherencia de las células, la agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides como la prostaciclina, donde la endotelina 1 resulta un potente vasoconstrictor, además de tener una acción proinflamatoria; la hidroxiurea farmacológicamente disminuye la concentración de esta.

La anemia hemolítica se debe a profundas alteraciones de la membrana del hematíe y es sobre todo extravascular por eritrofagocitosis, pero también intravascular. La reconocida participación de una homeostasis anormal del óxido nítrico, así como la adherencia de los reticulocitos en la fisiopatología de la drepanocitosis, han relacionado la magnitud de la hemólisis con los fenómenos vasooclusivos. Íntimamente cuando la Hb plasmática liberada por la hemólisis intravascular consume óxido nítrico. El balance normal entre vasoconstricción y vasodilatación se desvía hacia la vasoconstricción, por lo que la anemia hemolítica y la oclusión vascular se sobreponen como elementos que favorecen la propensión de los subfenotipos en el accidente vascular encefálico, la hipertensión pulmonar, la úlcera maleolar y el priapismo, por lo que todas las intervenciones que incrementen la biodisponibilidad del óxido nítrico, disminuirán tanto la incidencia como la gravedad de los subfenotipos identificados con la hemólisis en estos enfermos.

Clínica de la enfermedad

Al nacer, los niños con anemia drepanocítica suelen estar asintomáticos, pues a esa edad la mayor parte de la hemoglobina es fetal. Las manifestaciones clínicas comienzan a partir de los 4 a 6 meses, al iniciarse la disminución de los niveles de la hemoglobina fetal. La primera manifestación clínica de la enfermedad suele ser la llamada "dactilitis", tumefacción dolorosa de las manos y los pies, causada por la vasooclusión de los huesos subyacentes. Se describen al inicio, además, las infecciones invasoras por neumococo, el secuestro esplénico, la anemia durante la evolución de infecciones comunes o en el llamado síndrome torácico agudo.

En niños mayores la presentación clínica comprende la anemia, los dolores recurrentes musculoesqueléticos o abdominales, las crisis aplásicas, el síndrome torácico agudo, la esplenomegalia y la colelitiasis.

Los estudios analíticos muestran datos de anemia hemolítica. La lámina periférica presenta con frecuencia anomalías en la morfología del hematíe con presencia de drepanocitos.

Existen dos subfenotipos en la anemia drepanocítica con características clínicas, hematológicas y bioquímicas particulares:

- Subfenotipo hiperhemolítico: caracterizado por hemólisis exagerada, anemia predominante, cifras más bajas de hemoglobina y valores más elevados de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, bilirrubina indirecta y hemoglobina plasmática. Son frecuentes la úlcera maleolar, el priapismo y la hipertensión pulmonar.
- Subfenotipo oclusivo vascular: caracterizado por predominio de la oclusión vascular con cifras de hemoglobina más altas. La reticulocitosis, bilirrubina indirecta, deshidrogenasa láctica y hemoglobina plasmática tienen valores menos elevados. Son más comunes el síndrome torácico agudo y las crisis dolorosas.

Portador de Hb S (AS)

Este estado era estimado en la literatura médica como asintomático, pero los informes desde la evidencia han modificado estos argumentos, al describirse asociaciones con el carcinoma de la médula renal, la rabdomiólisis o la muerte súbita durante la realización de ejercicios físicos intensos o durante el ascenso a grandes alturas. Existen notificaciones sobre pacientes que han sufrido infartos esplénicos durante vuelos en aviones no presurizados, así como la hipostenuria y la hematuria apoyan las posiciones actuales. El portador de Hb S (AS) es resistente a las formas graves de la malaria causada por *Plasmodium falciparum*.

Diagnóstico

Se realiza el diagnóstico prenatal que permite la identificación de la mujer portadora (AS) en las primeras semanas del embarazo y el estudio de su pareja. Si ambos son portadores AS o uno AS y el otro AC, se le comunica a la pareja la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal de la enfermedad y, si el feto presenta anemia drepanocítica o HSC, pueden optar por la interrupción del embarazo.

Es importante comprobar el diagnóstico prenatal con la electroforesis de hemoglobina del paciente y de sus padres, y en estos la prueba de solubilidad para descartar la presencia de una hemoglobina que no se diferencia en la electroforesis de hemoglobina de la S, pero tiene la prueba de solubilidad negativa mediante la hemoglobina D. Está indicada la cuantificación de la hemoglobina F de manera seriada, durante los primeros años de la vida.

Complicaciones

Las complicaciones del paciente con anemia drepanocítica abarcan gran número de entidades clínicas las cuales se agrupan en la tabla 114.1. En este capítulo se estudiarán detalladamente aquellas que por su forma de presentación se relacionan con los cuidados intensivos. No obstante, el conocimiento de cada una de estas complicaciones hace que el médico tratante tenga mejor manejo de estos enfermos, pues muchas veces una o varias manifestaciones clínicas graves o no, obedecen a mecanismos patogénicos con un denominador común, y el tratamiento va encaminado hacia una misma dirección.

Tabla 114.1. Complicaciones de la anemia drepanocítica

Tipo de complicación	Manifestaciones clínicas
Agudas	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis dolorosas vasooclusivas - Fiebre sin focalización - Infección - Dolor abdominal y síndrome del cuadrante abdominal superior: <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones derivadas de la propia enfermedad (crisis aguda hepática, secuestro hepático y colestasis intrahepática) • Complicaciones derivadas de la hemólisis (colecistitis y barro biliar, colecistitis) • Hepatitis viral • Hepatotoxicidad secundaria a fármacos - Secuestro esplénico - Accidente cerebrovascular - Aplasia: anemización transitoria por supresión temporal de la eritropoyesis - Crisis hiperhemolíticas: <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones transfusionales tardías • Síndrome hiperhemolítico - Síndrome torácico agudo - Síndrome de embolización grasa - Priapismo
Crónicas	<ul style="list-style-type: none"> - Renales: <ul style="list-style-type: none"> • Hipostenuria • Proteinuria (puede llegar a rango nefrótico) • Hematuria (80 % originada en el riñón izquierdo) • Hiperfiltración glomerular • Infección urinaria (particularmente en gestantes) • Necrosis papilar aguda • Insuficiencia renal aguda • Carcinoma medular renal (también en portadores de Hb S) • Hiperuricemia • Insuficiencia renal crónica - Oculares: <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia y hemorragias oculares secundaria a lesión vascular - Biliares y hepáticas: <ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasis • Hepatitis crónica • Sobrecarga hepática de hierro - Osteoarticulares: <ul style="list-style-type: none"> • Úlceras en las piernas • Hiperplasia de la médula ósea • Infartos óseos • Necrosis avascular - Cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomegalia • Insuficiencia cardiaca • Cardiopatía isquémica • Hipertensión relativa - Pulmonares: hipertensión pulmonar

Manifestaciones agudas de la anemia drepanocítica

Dolor óseo: crisis dolorosas vasooclusivas

Es la manifestación distintiva que caracteriza a la enfermedad y que marca la diferencia con otras anemias hemolíticas congénitas. Las crisis vasooclusivas dolorosas varían en frecuencia, intensidad y duración, y se describen múltiples factores que pueden precipitarla como la hipoxia, acidosis, deshidratación, infección, la menstruación, la apnea obstructiva del sueño, la exposición al frío, entre otros estados como la ansiedad, la depresión y el ejercicio físico exagerado; en muchas ocasiones puede no detectarse un factor causal. El sitio más común del dolor es el sistema osteomioarticular.

La hipoxia existente en los sinusoides de la médula ósea predispone a la falciformación y a la adhesión de los hematíes y leucocitos con el endotelio, lo que origina múltiples infartos isquémicos en las trabéculas óseas y que trae consigo las crisis dolorosas. Estos infartos son más frecuentes en la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos; entre estos últimos, los más comúnmente afectados son el húmero, la tibia y el fémur, sobre todo en su segmento distal. Debido a la disposición anatómica de las anastomosis entre las ramas de la arteria nutricia desde las capas internas con los vasos superficiales del periostio, con frecuencia los infartos evolucionan con signos inflamatorios (edema, rubor y calor) en los tejidos blandos suprayacentes y mimetizan una osteomielitis aguda.

La adecuada anamnesis al recibir al enfermo debe contemplar la presencia previa de manifestaciones prodrómicas del evento doloroso, la localización e intensidad e identificar el momento de la crisis anterior, su analogía con la actual y el esquema de tratamiento que resultó eficaz. Constituyen en sí una medida de la gravedad de la enfermedad, y se correlacionan con la sobrevida del paciente los elementos siguientes:

- Valores de la hemoglobina total elevada y la hemoglobina fetal baja, con un recuento de leucocitos mayor que $15 \times 10^9/L$.
- Los parámetros en el hemograma no se modifican de manera significativa, y se mantienen indicados, así como la hemogasometría y el ionograma, según corresponda. Ante la presencia de dolor torácico se debe realizar un estudio radiográfico.

Exámenes complementarios

- Hemograma completo.
- Recuento de reticulocitos.
- Proteína C reactiva.
- Pruebas bioquímicas.
- Si hay fiebre, se harán hemocultivos seriados, urocultivos, cultivo de secreciones respiratorias y coprocultivo.
- Rayos X de tórax si hay síntomas respiratorios o persiste la fiebre.
- Pruebas de coagulación (con producto de degradación del fibrinógeno o dímeros D, si hay sospecha de sepsis).
- Valorar la punción lumbar si hay signos de meningitis.
- Si existe sospecha de osteomielitis por leucocitosis grave, el hemocultivo es positivo y la evolución es tórpida, se realizará radiografía simple de la zona (para descartar fractura), tomografía o resonancia magnética, aspirado de la lesión para cultivo y gammagrafía ósea.
- El ultrasonido puede ser útil si se demuestra la presencia de líquido subperióstico mayor que 4 mm de grosor y permite orientar el lugar de punción-aspiración.

Conducta terapéutica

- Hidratación oral (150 mL/kg/día), si el dolor es moderado; se utilizará la vía intravenosa, si es muy grave o se mantiene durante más de 12 h.
- Considerar en el niño, 1500-2000 mL/m²/día de dextrosa al 5 % con los requerimientos de electrólitos.
- En el adulto, solución salina hipotónica (3000 mL/m²/día).
- Para ambos debe observarse estrictamente el cálculo de la hidratación que se debe infundir para evitar la sobrehidratación, la insuficiencia cardiaca congestiva, el desbalance electrolítico y también el síndrome torácico agudo.
- El tratamiento del dolor con el correspondiente uso de los analgésicos muestra un espectro amplio de propuestas en la literatura médica, por lo que resulta difícil consensuar normas generales debido a que la respuesta del enfermo depende de muchos factores.
- Las recomendaciones de la OMS se basan en iniciar el tratamiento con analgésicos no opioides con adyuvantes o sin ellos. Si no hay respuesta, utilizar opioides débiles con adyuvantes o sin ellos. Si se mantiene el dolor, administrar opioides fuertes con adyuvantes o sin estos.
- Los adyuvantes empleados son: sedantes, paracetamol o dipirona. No debe demorar el tratamiento analgésico, de preferencia en los primeros 30 min de su aparición.
- Otras medidas que resultan muy importantes en el manejo de estas crisis son la adecuada educación del paciente y sus familiares.
- El personal médico y paramédico que lo atiende debe estar capacitado para el tratamiento integral del enfermo.
- El paciente debe evitar el consumo de alcohol, el vuelo en aviones no presurizados (de realizarlo, debe ingerir mucho líquido, moverse periódicamente y evitar el frío).
- El calor, el masaje, la asistencia psicológica, la distracción de la atención, la laserpuntura y la hipnosis, pueden ser útiles.
- Las crisis vasooclusivas dolorosas, fundamentalmente las torácicas, deben alertar al médico acerca de la realización de espirometrías incentivadas para evitar la hipoventilación que puede precipitar un síndrome torácico agudo.

Fiebre sin focalización

En el niño la fiebre sin focalización constituye una urgencia médica, y debe ser valorada y tratada en el contexto de paciente con asplenia funcional. Debido al elevado riesgo de presentar una sepsis neumocócica, el manejo inicial agresivo de la situación es vital; esto implica que los enfermos deben ser examinados rápidamente, y se les administrará un tratamiento antibiótico empírico por vía parenteral.

Actitud diagnóstica

Ante un paciente con fiebre de más de 38 °C, se deben seguir los pasos siguientes:

- Examen médico inmediato.
- Toma de parámetros vitales: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura y saturación de oxígeno.
- Exámenes de laboratorio: hemograma, bioquímica, pruebas de coagulación con producto de degradación del fibrinógeno o dímeros D, sedimento de orina y toma de cultivos de sangre, orina y exudados nasofaríngeos.
- Rayos X de tórax.
- Los pacientes, sobre todo los niños, con aspecto “tóxico”, sépticos o que presentan temperatura de más de 40 °C recibirán antibioticoterapia intravenosa empírica inmediatamente, sin esperar los resultados de ninguna de las pruebas de laboratorio.

- Realizar punción lumbar a todos los pacientes que presenten signos meníngeos, siempre que sea posible.
- Recibirán tratamiento antibiótico intravenoso los pacientes con los criterios siguientes:
 - Menores de un año.
 - Infiltrado en rayos X de tórax o saturación de oxígeno anormal.
 - Leucocitos superior a $30 \times 10^9/L$ o inferior a $5 \times 10^9/L$.
 - Plaquetas menor que $100 \times 10^9/L$.
 - Antecedentes de sepsis.
 - Esplenectomizados.

Tratamiento antibiótico empírico

Dependerá de los diferentes tipos de infección que pueden presentar estos pacientes. La tabla 114.2 resume algunas infecciones, los patógenos más frecuentes en cada situación y la antibioticoterapia empírica que se debe utilizar. Una vez conocidos los resultados de los cultivos, se ajustará el tratamiento antibiótico.

Tabla 114.2. Etiología y tratamiento empírico de las infecciones en pacientes con anemia drepanocítica

Tipo de infección	Patógenos	Antibioticoterapia
Fiebre sin foco	Neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> , Salmonella Enterobacterias gramnegativas	Cefotaxima: 100-150 mg/kg/día c/6 h Ceftriaxona: 2 g/día Ambas durante 7 días
Sepsis	Neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> , Salmonella, Enterobacterias grampositivas	Cefotaxima: 200 mg/kg/día c/6 h durante 10 días
Meningitis	Neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Cefotaxima: 300 mg/kg/día c/6 h Vancomicina: 30 mg/kg/día c/12 h Ambos por 14 días
Osteomielitis y artritis séptica	Salmonella, <i>Staphylococcus aureus</i> , Neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxima: 150 mg/kg/día c/6 h Cloxacilina: 100 mg/kg/día por 3-6 semanas

Infección

Las infecciones bacterianas se consideran como la principal causa de morbilidad. Para el niño pequeño, el neumococo es el germen más frecuente y responsable de la sepsis y de la meningitis sobreaguda, cuya mortalidad es elevada; mientras que en el niño mayor y el adulto aparecen las infecciones por gérmenes entéricos gramnegativos.

El enfoque terapéutico en pacientes con anemia drepanocítica, que presenten infecciones respiratorias altas, urinarias y dermatológicas como las piodermitis, será similar a los pacientes sin esta enfermedad.

Los signos que indican que el paciente debe ser ingresado en el hospital son:

- Edad menor que un año.
- Temperatura mayor que $39^\circ C$.
- Estado general comprometido.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Deshidratación.
- Infiltrados pulmonares.
- Número de leucocitos mayor que $30 \times 10^9/L$ o menor que $5 \times 10^9/L$.

- Plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$.
- Hemoglobina inferior a 5 g/dL.
- Reticulopenia.
- Antecedentes de sepsis neumocócica.
- Asociación con otro evento agudo de la enfermedad.

Manejo de la terapia con antibióticos:

- El empleo de cefalosporinas de forma ambulatoria está indicado en enfermos que no cumplan los criterios de ingreso, pero requieran antibióticos.
- En los pacientes ingresados deben utilizarse antibióticos por vía parenteral, los de elección son ceftriaxona, cefotaxima o una quinolona.
- Si es satisfactoria la evolución, puede pasar el tratamiento de forma precoz (48-72 h) a augmentín, trifamox o cefalexina por vía oral hasta completar 7 días.
- Si se confirma la infección neumocócica, el tratamiento parenteral recomendado será durante 7 días.
- Ante una infección por micoplasma se indicará azitromicina.
- La meningitis bacteriana debe ser tratada durante un mínimo de 10 días y 7 días después que se normalice el líquido cefalorraquídeo.
- En los pacientes con criterio de infección grave o cuando se sospeche la existencia de un neumococo resistente se usará vancomicina.
- Ante la osteomielitis provocada por *Staphylococcus aureus* se utilizará una cefalosporina de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima).
- De sospecharse la presencia de una cepa resistente a la metilicina, se aconseja emplear vancomicina o clindamicina.
- Ante todas las infecciones por *Salmonella sp.*, se indicará ciprofloxacino o ceftriaxona, aunque una buena opción es la fosfocina. Se recomienda el tratamiento parenteral durante la etapa aguda de la infección y luego se pasará a la vía oral para completar, durante 6-8 semanas en total.
- Es recomendable durante las infecciones suspender la hidroxiurea y los quelantes de hierro.

Dolor abdominal y síndrome del cuadrante abdominal superior

El dolor abdominal es un componente frecuente de las crisis vasooclusivas, se ha relacionado con infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por oclusión microvascular de hematíes falciformes. En la mayoría de las ocasiones su evolución es autolimitada y se resuelve de manera espontánea; sin embargo, es indistinguible del causado por otros procesos o enfermedades intraabdominales que requieren un tratamiento quirúrgico o médico urgente, por lo que es necesaria una valoración para descartar otras causas (hepáticas, biliares, intestinales, pancreáticas, vertebrales, urológicas, ginecológicas, neurológicas y pulmonares).

El síndrome del cuadrante superior abdominal se define como el dolor abdominal localizado con predominio en el hipocondrio derecho. Se asocia a ictericia, náuseas y vómitos, febrícula y hepatomegalia dolorosa, con elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Puede deberse a complicaciones de la propia enfermedad por vasooclusión intrahepática, colelitiasis (cólico biliar o colecistitis) secundaria a la hemólisis, hepatitis vírica postransfusional o hepatotoxicidad inducida por fármacos. Resulta muy importante el diagnóstico diferencial para distinguir entre las causas, a veces de difícil precisión, pues pueden concurrir simultáneamente en un mismo enfermo.

Complicaciones hepáticas

El aumento significativo de la ictericia y la hepatomegalia dolorosa son las manifestaciones clínicas. Los exámenes del laboratorio clínico muestran su analítica elevación de la alanina aminotransferasa, por lo que es indispensable el diagnóstico diferencial con las hepatitis virales y la colecistitis aguda; esto se debe a que presentan una base fisiopatológica común con falciformación intrahepática, que determina vasooclusión y congestión de los sinusoides con isquemia tisular. La hipoxia conduce a una vacuolización de los hepatocitos con colestasis intracanalicular. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por:

- En la crisis aguda hepática predomina el dolor y el aumento de las transaminasas.
- En el secuestro hepático, la hepatomegalia es de instauración brusca y dolorosa a la palpación, con aguda disminución del hematócrito y poca repercusión en las transaminasas y la bilirrubina.
- En la colestasis intrahepática, que constituye la forma más grave de estas complicaciones, aparece ictericia por hiperbilirrubinemia muy elevada que se puede acompañar con fracaso renal agudo, trastornos de la coagulación con hipofibrinemia y trombocitopenia, acidosis láctica y encefalopatía metabólica.
- La conducta terapéutica depende de la evolución que puede ser de intensidad moderada, autolimitada de 2 a 3 semanas o grave. En las formas graves se debe realizar exanguinotransfusión y tratamiento sintomático; si se diagnostica un componente obstructivo intrahepático asociado, se puede indicar prednisona a razón de 40 mg/m²/día durante 10 a 15 días.
- También el hígado puede ser un sitio de secuestro de hematíes y clínicamente hay aumento de tamaño del órgano y descenso brusco de la cifra de hemoglobina. La terapéutica propuesta sería la transfusión de glóbulos.
- Están descritas las crisis hepáticas mixtas, donde confluyen eventos vasooclusivos y de secuestro.
- El diagnóstico de una hepatitis B o C implica la evaluación por el gastroenterólogo, que valorará las indicaciones de tratamiento retroviral en:
 - Pacientes con diagnóstico de hepatitis B en que la persistencia de la positividad del Ag HBs sea durante más de 6 meses, ADN positivo del VHB, elevación persistente de ALT y evidencia en la biopsia hepática de hepatitis crónica.
 - Pacientes con diagnóstico de hepatitis C, con elevación persistente de la alanina aminotransferasa, PCR positiva para el ARN del VHC y evidencia en la biopsia hepática de hepatitis crónica.

Secuestro esplénico: crisis de secuestro esplénico

Se considera secuestro esplénico el rápido atrapamiento intraesplénico de elementos celulares de la sangre, que provoca un descenso brusco de la hemoglobina y está asociado con frecuencia a una trombocitopenia absoluta o relativa, y presenta signos de hipovolemia con pérdida de las funciones fagocíticas del bazo a partir de fenómenos vasooclusivos, que dan lugar a múltiples áreas de infarto esplénico con necrosis de mayor o menor magnitud en el órgano (Véase fig. 114.2). El secuestro esplénico aparece debido a un rápido atrapamiento de sangre en el bazo con riesgo de *shock* hipovolémico, que puede ser rápidamente mortal. Además, es causa frecuente de morbilidad y también de mortalidad en los primeros años de la vida. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por la instauración brusca de decaimiento, dolor, distensión abdominal, palidez, taquipnea, taquicardia y esplenomegalia con progresión rápida a *shock* hipovolémico en los casos graves o con factores precipitantes, tales como infecciones víricas (parvovirus B19) o bacterianas, síndrome torácico agudo o exposición a grandes alturas.



Fig. 114.2. Corte del bazo en un paciente con crisis vasooclusiva y secuestro esplénico, con múltiples infartos esplénicos.

Diagnóstico

- Caracteriza el cuadro el descenso brusco de la hemoglobina de más de 2 g/dL en relación con el valor basal o una disminución de más del 20 % del hematócrito basal, y reticulocitosis.
- Agrandamiento, muchas veces doloroso, del tamaño del bazo en más de 2 cm del tamaño basal.
- Trombocitopenia.
- Hipotensión arterial o *shock* hipovolémico.

Tratamiento

El tratamiento inmediato debe ir dirigido a corregir la hipovolemia mediante la expansión con suero fisiológico o lactato de Ringer hasta tener disponible una transfusión urgente de concentrado de hematíes para conseguir una hemoglobina de 8 g/dL.

La conducta terapéutica consiste en la transfusión de glóbulos rojos; pero si el episodio se repite, se debe practicar la esplenectomía, la cual se debe considerar de urgencia, si no hay mejoría.

En Cuba se realiza esplenectomía parcial desde 1986 ya que evita la infección sobreaguda posesplenectomía. Con frecuencia una sola transfusión que eleve la cifra de hemoglobina a más o menos 6 g/dL es suficiente, pues no se aconseja aumentar esta cifra a niveles mayores que los basales para cada paciente; después de la transfusión debe mantenerse hidratación parenteral durante unas horas. En el niño menor de dos años o cuando por alguna razón la esplenectomía está contraindicada, se considera administrar un régimen de transfusiones periódicas para mantener la hemoglobina en 10 g/dL hasta que pueda realizarse la esplenectomía, aunque no más de un año.

Se recomienda proceder a la exanguinotransfusión parcial si aparecen signos de distrés respiratorio.

Accidente cerebrovascular agudo

Considerada una de las complicaciones más graves de la anemia drepanocítica, esta enfermedad afecta entre el 6 y el 12 % de los enfermos, y resulta más frecuente durante la primera década de la vida con una incidencia estimada del 24 % a los 45 años de edad.

La forma isquémica es una complicación frecuente en niños (aproximadamente el 0,5 % por año), sobre todo entre los 2 y 10 años, mientras que la hemorrágica es más común a partir de la tercera década de la vida. El riesgo de aparición es mayor en pacientes con velocidades mayores que 200 cm/s en las arterias cerebrales medias, cerebrales anteriores o la carótida interna por eco Doppler transcraneal.

El accidente cerebrovascular se diagnóstica cuando se presentan manifestaciones neurológicas con más de 24 h, actualmente cuando existen manifestaciones típicas por más de 1 h está indicado el tratamiento.

Entre las manifestaciones clínicas se describen hemiparesia o monoparesia, déficit del campo visual, parálisis de los nervios craneales, vértigo, nistagmo, alteraciones del sensorio, signos cerebelosos, afasia o alteraciones agudas de la personalidad.

Los accidentes cerebrovasculares en los adultos no son tan frecuentes y las manifestaciones neurológicas abarcan cefaleas, convulsiones, trastornos motores y coma; en relación con los eventos hemorrágicos se observa hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa. La causa se relaciona con la ruptura de las paredes arteriales lesionadas con aneurisma o sin él, aunque la trombosis cerebral es menos frecuente.

En general, la patogenia que se acepta para los accidentes de este tipo está en relación con el estrechamiento significativo o la oclusión de las arterias cerebrales anteriores, cerebral media o carótida interna.

Para el diagnóstico está indicada la tomografía axial computadorizada, que muestra una zona de infarto cerebral entre 2 y 7 días después del inicio. Otros estudios que se consideran por su sensibilidad para el diagnóstico imagenológico comprenden, según la disponibilidad, la resonancia magnética nuclear, la tomografía por emisión de positrones y la angiografía por resonancia magnética.

La conducta terapéutica se instaurará de forma inmediata:

- El aumento de la presión intracraneal y las convulsiones se tratarán con agentes antiedema cerebral y anticonvulsivos.
- Se realizará exanguinotransfusión para disminuir el nivel de Hb S a menos del 30 %.
- Para la prevención de la recurrencia después de la exanguinotransfusión se recomienda un programa de transfusiones periódicas, con el objetivo de mantener la Hb S en menos del 30 %. La duración no se ha establecido con certeza, dado que después de 3, 5 o 10 años de este régimen se producen recurrencias cuando se suspende.
- Es práctica en Cuba la realización de transfusiones conjuntamente con hidroxiurea a razón de 25 mg/kg durante un año, y luego se continúa con el fármaco en la misma dosis hasta los 18 años de edad.
- Está indicado antes de iniciar el régimen de transfusiones realizar un estudio del fenotipo eritrocitario de los grupos sanguíneos más frecuentes, para transfundir la sangre más compatible y evitar de esa forma la aloinmunización.
- La utilización de antiagregantes plaquetarios o vasodilatadores no ha probado su utilidad.
- De extenderse por más de un año el régimen de transfusiones periódicas, se indicará desferroxamina como agente quelante.

Aplasia: crisis aplástica

Como en todas las anemias hemolíticas la supresión temporal de la eritropoyesis puede conducir a una anemia grave. La aplasia de serie roja casi siempre viene precedida por un cuadro febril. Muchos virus tienen la capacidad de suprimir la actividad de la médula ósea, el parvovirus B19 lo hace con mayor frecuencia y provoca esta supresión durante 7 a 10 días. Al ser la vida media del eritrocito en la anemia drepanocítica muy acortada, ocurre un descenso de la cifra de hemoglobina en pocos días. Este virus produce en los niños sanos la quinta enfermedad (eritema cutáneo con “mejillas abofeteadas”, artralgias y febrícula), en adultos aparecen cuadros de poliartropatía, y en los enfermos con anemia hemolítica aplasia pura transitoria de serie roja.

El diagnóstico se realiza porque existe reticulocitopenia, y en el medulograma se observa la desaparición del sistema eritropoyético. Otros estudios que se realizan son hemocultivo, análisis de orina y urocultivo, si coexiste la fiebre. Si hay fiebre y manifestaciones respiratorias asociadas, se indicará radiografía de tórax, serología de parvovirus y PCR.

Diagnóstico diferencial

- Secuestro esplénico: siempre que exista esplenomegalia brusca, aquí los reticulocitos están elevados.
- Crisis hiperhemolítica: en caso de ictericia y no existir reticulocitopenia.
- Déficit de folatos.

Tratamiento

El trastorno es autolimitado, pero casi siempre hay que utilizar la transfusión de glóbulos rojos (es necesario hasta en alrededor del 90 % de los casos). Es importante aislar a estos pacientes de otros con anemias hemolíticas, inmunodeprimidos, para limitar su transmisión.

- Fluidoterapia o ingestión oral para mantener las necesidades basales. Vigilar el aumento de las pérdidas hídricas.
- Adecuado balance hidromineral y mantener el equilibrio acidobásico.
- Transfundir concentrado de hematíes en caso de anemia sintomática (necesario en alrededor del 90 % de los casos).
- Oxigenoterapia en caso de anemia sintomática hasta recibir la transfusión, o si se asocian síntomas respiratorios.
- Si hay fiebre sin focalización o signos de sepsis, se tomarán cultivos y se valorará la terapéutica antimicrobiana empírica hasta obtener resultados microbiológicos.

Crisis hiperhemolítica

Es muy frecuente que los pacientes con anemia drepanocítica presenten reacciones hemolíticas transfusionales tardías, debido a la frecuente tasa de aloimmunización, la cual se estima entre el 18 y el 36 %. La mayoría de estas reacciones siguen el patrón típico de una reacción postransfusional, con la aparición de nuevo aloanticuerpo entre 7 y 10 días de la transfusión que genera una hemólisis extravascular; sin embargo, son numerosos los casos que presentan formas "atípicas" en las que suceden hallazgos tales como crisis dolorosas, Hb postransfusional menor que la previa, hemoglobinuria, Coombs directo negativo o ausencia de nuevos anticuerpos en el seguimiento ulterior. Con la gravedad de estas reacciones más del 10 % de estos pacientes fallecen como consecuencia de la hemólisis.

El síndrome hiperhemolítico constituye una emergencia hematológica, en general poco conocida, que requiere elevado índice de sospecha para su diagnóstico y manejo. Se define como una forma de reacción hemolítica transfusional particular, que se da en los pacientes con enfermedad de células falciformes.

Las características del síndrome hiperhemolítico son las siguientes:

- Hemólisis intravascular grave después de la transfusión de sangre.
- Cuadro clínico sugestivo de una crisis dolorosa.
- La hemoglobina postransfusional desciende por debajo del nivel pretransfusional.
- Recuento de reticulocitos bajo.
- El estudio inmunohematológico no explica el cuadro hemolítico.
- La transfusión de sangre compatible no evita la hemólisis.
- Las transfusiones empeoran el cuadro que puede llegar a ser mortal.
- La hemoglobina se recupera y aparece reticulocitosis al suspender las transfusiones y usar esteroides.
- El síndrome puede reaparecer si se usan nuevas transfusiones.

- El cuadro clínico aparece en la primera semana después de la transfusión en las llamadas formas agudas o después de la primera semana en las formas retardadas.

Generalmente los pacientes comienzan con fiebre, síndrome anémico grave, ictericia, hemoglobinuria y, en los casos más graves, insuficiencia cardiaca como consecuencia de la anemia. Existe dolor durante la crisis, lo que puede confundirse con una crisis vasooclusiva. Las transfusiones pueden agravar el cuadro y empeorar la hemólisis e incluso precipitar la muerte del paciente.

Se reconocen varias complicaciones coincidentes o desarrolladas durante la reacción: episodios de síndrome torácico agudo, pancreatitis, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia renal aguda, neumonía, hemorragia subaracnoidea, distrés respiratorio o secuestro esplénico.

Es significativo que la mayoría de los fallecidos son transfundidos hasta su muerte y no reciben tratamiento inmunosupresor. De estos datos se deduce que el error o el retraso diagnóstico es probablemente el factor pronóstico más desfavorable.

Diagnóstico de laboratorio

- La hemoglobina postransfusional puede bajar a niveles de hasta 3 g/dL.
- Aumento de la deshidrogenasa láctica.
- Hiperbilirrubinemia indirecta.
- Haptoglobina indetectable.
- Hemoglobina libre en plasma y hemoglobinuria.
- Recuento de reticulocitos disminuido durante la crisis y se produce reticulocitosis con la recuperación de la hemoglobina.
- La prueba de Coombs directo es con frecuencia negativa.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome, hay que considerar otras causas de hemólisis intravascular, entre ellas la transfusión de sangre ABO incompatible, la deficiencia de G6PDH (muy común en la población negra) o infecciones como la malaria pueden originar un cuadro clínico de hemólisis catastrófica similar. La anemia hemolítica autoinmune es una complicación en pacientes aloimmunizados como consecuencia de la transfusión. El análisis del Coombs directo de los reticulocitos, que es positivo, puede ser útil para identificar esta complicación.

Tratamiento

- Iniciar de inmediato la monitorización estricta del paciente.
- Adecuada hidratación, oxigenación y tratamiento del dolor.
- Si se trata de una forma clínica grave, ingresar en la unidad de cuidados intensivos.
- Suspender la transfusión de sangre.
- Iniciar tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas, en dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona, por vía i.v. Las inmunoglobulinas se emplean a 400 mg/kg/día durante 5 días.
- La transfusión debe reservarse para los casos en que la intensidad de la anemia ponga en peligro la vida del paciente, siempre se debe iniciar previamente o de forma concomitante el tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas.

Síndrome torácico agudo

Para definirlo deben cumplirse los criterios siguientes:

- Presencia de un infiltrado pulmonar nuevo en la radiografía de tórax (que afecte a uno o más lóbulos; aunque en el 66 % de los enfermos solo se afecta un lóbulo y en el 15 % ocurre derrame pleural, sin atelectasia), se debe tener en cuenta que durante los primeros dos a tres días el examen radiográfico puede ser normal, especialmente si el paciente está deshidratado.

- Síntomas respiratorios (tos o taquipnea, dolor torácico o sibilancias).
- Hipoxemia.

En el niño la causa más frecuente es la infección bacteriana y en el adulto el infarto, aunque se debe considerar que la infección a menudo se complica con el infarto, y en este casi siempre ocurre infección. Otras causas comunicadas son el tromboembolismo, el edema pulmonar por sobrehidratación y el exceso de opiáceos. Dentro de los gérmenes implicados se encuentran el neumococo, el estafilococo, la clamidia, el micoplasma y el virus como el sincitial respiratorio, parvovirus, rinovirus y otros.

Se consideran factores predictores de fallo respiratorio la presencia de cardiopatía o neopatía previa, más de 4 lóbulos afectados y la trombopenia; esta última también se asocia a mayor probabilidad de complicaciones neurológicas. La morbilidad y mortalidad es mayor en los pacientes con más de 20 años de edad, y la principal causa de muerte es el fallo respiratorio.

Si se confirma embolismo graso (macrófagos en lavado broncoalveolar), se debe pensar que hay riesgo de embolismo graso sistémico y fallo multiorgánico. Puede ser autolimitado o progresar a insuficiencia respiratoria.

Las crisis vasooclusivas del esternón o las costillas se encuentran dentro de los diagnósticos diferenciales que deben realizarse.

Los estudios complementarios necesarios son:

- Estudio bacteriológico en sangre, esputo y líquido pleural.
- Hemogasometría.
- Oximetría de pulso.
- Hemograma y reticulocitos.
- Rayos X de tórax (Véase fig. 114.3).
- Bioquímica sanguínea.



Fig. 114.3. Infarto pulmonar del lóbulo superior derecho en un paciente con síndrome torácico agudo.

Conducta terapéutica

- Hidratación parenteral de 1000 a 1500 mL/m²/día (se debe considerar que la sobrehidratación puede ser tan peligrosa como la deshidratación). Hay que procurar la euvolemia, para lo que se recomienda corregir la hipovolemia inicial con solución isotónica y después hacer balance de líquidos.

- Administración de analgésicos, pero se contraindican los narcóticos.
- Oxigenoterapia intermitente.
- La existencia de PO_2 por debajo de 60 mm/Hg en el adulto y de 70 mmHg en el niño, si no mejora con la administración de oxígeno indica hipoxemia grave, para lo cual se debe valorar el inicio de un régimen de ventilación mecánica.
- Antibioticoterapia empírica al diagnóstico con cefalosporina de tercera generación: cefotaxima de 150 a 200 mg/kg/día cada 6-8 h, y se añade desde el principio un macrólido, preferiblemente azitromicina.
- Ante una infección demostrada por virus de influenza A, se administra oseltamivir.
- Solo se justifica el empleo de los anticoagulantes en caso de demostrarse tromboembolismo.
- Transfusión de glóbulos rojos (con valores de hemoglobina por debajo de 8 g/L).
- Si no ocurre mejoría entre 48 y 72 h o si el enfermo muestra hipoxemia grave o lesiones pulmonares extensas, está indicada la exanguinotransfusión.

La transfusión simple y la exanguinotransfusión incrementan la oxigenación rápidamente. Hay que considerar la exanguinotransfusión parcial si la hipoxia no se controla con oxigenoterapia, en pacientes que requieran ventilación mecánica, en caso de afección multilobar o si no hay mejoría tras una transfusión simple.

Síndrome de embolización grasa

Complicación rara, pero con frecuencia mortal. Se debe a la embolización extensa de la médula ósea necrótica en el pulmón y de ahí a la circulación sistémica.

Se caracteriza clínicamente por dolores óseos, fiebre, disnea, confusión, agitación y coma, con insuficiencia renal aguda o sin esta. En algunos casos tiene lugar una coagulación intravascular diseminada con grave anemia hemolítica microangiopática y fallo multiorgánico.

El diagnóstico precoz es esencial para salvar la vida del enfermo y se hace por la presencia de grasa en los macrófagos alveolares, cuerpos refráctiles en la retina, glóbulos de grasa en orina y la demostración de necrosis de la médula ósea. La terapéutica consiste en la exanguinotransfusión y las medidas de sostén.

Priapismo

Es una complicación frecuente en los pacientes con anemia drepanocítica, causa de disfunción eréctil. Constituye un fenómeno vasooclusivo que tiene lugar en la circulación peneana y que provoca una erección dolorosa con estimulación sexual o sin ella; con frecuencia, se inicia en las primeras horas de la mañana.

Presente desde la infancia se ha estimado que entre el 40 y el 80 % de los varones con anemia drepanocítica han sufrido algún episodio de priapismo antes de los 20 años de edad.

El priapismo puede ser de bajo o de alto flujo; en la anemia drepanocítica casi siempre es de bajo flujo. Las formas clínicas descritas son:

- Agudo recurrente (mayor incidencia).
- Agudo prolongado y crónico.

Conducta terapéutica

- En las primeras 2 h de evolución se debe estimular la ingestión abundante de líquidos, analgésicos, ejercicios y tratar de orinar.
- Entre las 2 y 24 h: hidratación y analgésicos intravenosos; si persiste la erección, se realiza la aspiración de sangre de los cuerpos cavernosos con instilación de epinefrina, 10 mL de una solución al 1:1 000 000.
- La exanguinotransfusión solo está indicada si han fracasado las medidas anteriores.
- Si se mantiene la erección por más de 24 h se debe realizar tratamiento quirúrgico.

Manifestaciones crónicas de la anemia drepanocítica

Renales

Los trastornos renales en la anemia drepanocítica son frecuentes. Hasta el 10 % de los pacientes (en su mayoría en la edad adulta) pueden desarrollar insuficiencia renal crónica. La mayoría de pacientes presentan otras alteraciones renales menos graves.

Los fenómenos vasooclusivos en el riñón causan congestión y hemorragia, inflamación intersticial e infartos papilares; los pacientes pueden tener afectada cualquier parte de la nefrona, aunque la zona de la médula es la más vulnerable por reunir varias condiciones que predisponen la falciformación, hipertonicidad, acidosis e hipoxia.

La manifestación más precoz de la lesión renal es la hipostenuria, que puede aparecer a los 3 años de edad. La poliuria se presenta con enuresis o nicturia, con requerimientos aumentados de líquidos, y es más susceptible a la deshidratación. La hipostenuria es reversible en el niño e irreversible en el adulto.

Se describen otras alteraciones como la incapacidad para acidificar la orina, causa de acidosis metabólica, tratable con bicarbonato de sodio, y otras como la dificultad para la excreción tubular del potasio, la hiperuricemia y la hematuria.

La conducta terapéutica propuesta ante cada situación se resume en:

- Uso del alopurinol como tratamiento de la hiperuricemia.
- Ante una hematuria, se debe indicar hidratación parenteral, antifibrinolíticos y prednisona a razón de 40 mg/m²/día).
- Si no existe mejoría, se debe realizar exanguinotransfusión.
- Considerando que la microalbuminuria es la primera manifestación de daño glomerular, debe realizarse la determinación de microalbuminuria anualmente a todos los niños con anemia drepanocítica mayores de 3 años. Si resulta microalbuminuria positiva (más de 20 mg/L y menos de 320 mg/L), se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril a razón de 0,8 mg/kg de peso corporal dividido entre 2 y 3 dosis diarias de enalapril a razón de 0,1 mg/kg entre 1 y 2 dosis al día, que puede aumentar a 0,3 o 0,5 mg/kg).
- La determinación de microalbuminuria se realiza cada 3 meses.

La proteinuria está presente en el 25 % de los enfermos, y se describe el síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa. Si la proteinuria se mantiene durante más de 4 semanas, hay que realizar una proteinuria de 24 h y una medición del aclaramiento de la creatinina. En presencia de un cuadro de prenefrosis con proteinuria de 24 h mayor que 2 g/L o síndrome nefrótico (proteinuria mayor que 3 g/L en 24 h), hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas, se debe remitir al enfermo a un nefrólogo para practicar biopsia renal.

La insuficiencia renal crónica ocurre hasta en el 20 % de los adultos, asociada con acidosis metabólica sin hiperpotasemia y cifras de urea inferior a 13,3 μmol/L y creatinina inferior a 350 μmol/L. Se trata de manera conservadora: el uso de bicarbonato de sodio oral, quelantes orales del fosfato y una dieta pobre en proteínas está indicado. La hemodiálisis se reserva según criterios en etapas más avanzadas de la enfermedad, y no es una contraindicación la enfermedad ni el trasplante renal. Se acepta el uso de la eritropoyetina ante requerimientos transfusionales elevados.

Oculares (alteraciones oftalmológicas)

Las lesiones pueden ser no proliferativas (generalmente no causan problemas visuales ni requieren tratamiento) o proliferativas. Entre las primeras están las oclusiones vasculares hemo-

rrágicas retinianas, manchas iridiscentes, *sun-burst*, bandas angioides y cambios maculares. Estas alteraciones no afectan la visión y casi nunca requieren tratamiento.

Aunque en la niñez pueden aparecer oclusiones vasculares en la periferia de la retina, por lo general la neovascularización se presenta en la segunda y tercera décadas de la vida; es más frecuente en la HSC, pero también puede verse en la anemia drepanocítica y en la S β talasemia. En algunos pacientes la neovascularización progresa rápido y puede llevar a la ceguera por hemorragia del vítreo o desprendimiento de la retina. La fotocoagulación con láser es eficaz, sobre todo en los periodos no muy avanzados de la retinopatía. La hemorragia del vítreo y el desprendimiento de la retina se intervienen quirúrgicamente. Antes de la operación debe practicarse exanguinotransfusión para prevenir el hipema y la necrosis isquémica del segmento anterior del ojo.

Ante las complicaciones vítreas retinianas (las hemorragias vítreas persistentes y la proliferación vitreoretiniana con desprendimiento de la retina) se requiere la realización de técnicas de vitrectomía y cirugía retiniana escleral. El hipema, la presencia de sangre en la cámara anterior de un paciente con anemia drepanocítica y también en los pacientes portadores, es una urgencia médica que debe ser valorada por un oftalmólogo. El fundamento del tratamiento es farmacológico con medicamentos hipotensores, así como la evacuación quirúrgica de la sangre de la cámara anterior mediante paracentesis y lavado.

Litiasis vesicular

La litiasis y el barro biliar resultan complicaciones frecuentes con una prevalencia en los casos de Hb SS y S β 0 talasemia del 15 % en menores de 10 años, del 30 % en adolescentes y de hasta el 75 % en los pacientes mayores de 30 años. La litiasis puede permanecer asintomática o causar sensación de repleción gástrica después de las comidas, náuseas, vómitos y dolor en el hipocondrio derecho. Puede manifestarse con complicaciones tales como: colecistitis aguda, cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar o una pancreatitis aguda. El cólico biliar constituye el diagnóstico diferencial por las características del dolor con la enfermedad ulcerosa péptica. El estudio imagenológico de elección para el diagnóstico es la ultrasonografía abdominal.

La colecistectomía en pacientes asintomáticos debe ser correctamente evaluada al considerarse el incremento de la morbilidad posoperatoria por comunicarse el síndrome agudo torácico en el 5 % de los pacientes y crisis dolorosas en el 10 %. La elección entre la colecistectomía por laparotomía que por laparoscopia no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones; no obstante, la vía laparoscópica es preferible por representar una estadía hospitalaria menor.

Úlceras en las piernas (úlceras maleolares)

Entre el 10 y el 20 % de los pacientes con anemia drepanocítica desarrollan úlceras en las piernas; estas suelen aparecer entre los 10 y 50 años y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Poco frecuentes en pacientes con hemoglobina SC y hemoglobina S β . Suelen comenzar como pequeñas úlceras sobreelevadas y dolorosas, localizadas en el tercio inferior de la pierna, por encima del tobillo alrededor del maléolo medial o lateral. En ocasiones, se observan úlceras en el área pretibial o el dorso del pie. Los traumatismos, las infecciones graves, la anemia, las temperaturas más cálidas y los niveles bajos de hemoglobina F predisponen a la formación de las úlceras. Son muy difíciles de tratar. Hay muchas modalidades de tratamiento, pero ninguna ha probado ser completamente eficaz ni ha demostrado de forma constante resultados beneficiosos:

- Realizar una meticulosa limpieza y buen cuidado de las abrasiones menores, y prevenir la congestión venosa para evitar mayor expansión (calzado adecuado, medias de compresión, reposo y elevación de la pierna).
- Desbridamiento del tejido necrótico de la base de las úlceras con vendajes húmedos-secos aplicados 2-3 veces al día o de forma quirúrgica.
- Debido a que con frecuencia se colonizan por gérmenes patógenos es necesario la utilización de antisépticos tópicos, sin usar antibióticos locales para evitar el sobrecrecimiento de gérmenes resistentes. Si se demuestra o sospecha infección, es preferible el uso sistémico de antibióticos.
- Otras medidas propuestas son la aplicación local de plaquetas, el factor de crecimiento hemopoyético (GM-CSF), vendajes oclusivos de óxido de zinc y matrices polipeptídicas (arginina-glicina-ácido aspártico), así como la oxigenación local con lavado de la zona con oxígeno.
- En los casos resistentes se ha propuesto el aumento de la hemoglobina total con transfusiones de sangre (con el objetivo de alcanzar niveles de 10 g/dL) o con exanguinotransfusión (con el objetivo de disminuir los niveles de Hb S por debajo del 30 %), mejorar el flujo de sangre con la pentoxifilina, prevenir las trombosis locales con antitrombina III, y la prevención de la polimerización de la Hb S mediante el aumento de la Hb F con hidroxiurea, eritropoyetina (r-HuEPO) o butirato de arginina.

Complicaciones en huesos y articulaciones

Los huesos y las articulaciones constituyen la localización más frecuente de las crisis vasooclusivas agudas, por lo que las complicaciones osteoarticulares crónicas son habituales en la práctica clínica diaria.

La hiperplasia de la médula ósea provoca alteraciones en los huesos, tales como deformidades del cráneo, gnatopatía, en las vértebras se pueden aparecer zonas de infarto y colapso (vértebras biconcavas) que son causas de dolor lumbar crónico. Los huesos largos sufren infartos a veces extensos, lo que sugiere realizar diagnóstico diferencial con la osteomielitis. La gammagrafía es diagnóstica.

Crisis mano-pie

Caracterizada por dolor, edema en el dorso de las manos y de los pies, asociada a signos inflamatorios y fiebre de baja intensidad. Se presenta en lactantes y niños pequeños. Transcurrida una semana pueden aparecer periostitis y áreas de necrosis en metacarpianos, metatarsianos y falanges. La terapéutica consiste en hidratación oral y analgésicos; si existen muchas manifestaciones inflamatorias, se puede administrar dosis bajas de prednisona durante 5 a 7 días.

Necrosis aséptica ósea

Afecta la cabeza del fémur y la del húmero, en esta última con menos frecuencia; es más frecuente entre los 25 y 35 años.

Su diagnóstico se realiza ante la presencia de dolor en la cadera y claudicación, las maniobras que exploran la movilidad de la articulación son muy dolorosas. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden ser útiles en el diagnóstico.

La conducta al inicio es el reposo horizontal en cama y los analgésicos durante por lo menos 6 meses. La descompresión quirúrgica del núcleo de la cabeza del fémur ha resultado un procedimiento sencillo que ha dado muy buenos resultados. Otra alternativa terapéutica eficaz en algunos casos es la oxigenación hiperbárica. El reemplazo quirúrgico de la cabeza del fémur por una prótesis debe considerarse en pacientes adultos con incapacidad grave.

Cardiovasculares

La anemia drepanocítica afecta la función cardiaca con el paso de los años, por lo que aparecen síntomas y signos similares a los de las anomalías ventriculares, disfunciones valvulares e isquemia del miocardio.

Mediante los estudios con radioisótopos y ecocardiografía se pueden detectar anomalías en la contracción y relajación.

La insuficiencia cardiaca es rara, sin embargo, existen disnea y palpitaciones que se deben a la anemia y no a la insuficiencia cardiaca. La hipertrofia del ventrículo derecho afecta a pacientes con hipertensión pulmonar.

En los niños con valores de hemoglobina entre 6 y 8 g/dL aumenta el gasto cardiaco en reposo al 50 % para proveer las necesidades de oxígeno de los tejidos. El 50 % de los adolescentes expuestos al estrés por el ejercicio presentan depresión del segmento ST debido a isquemia subendocárdica. Este aumento se logra con mayor volumen/minuto, lo que resulta en circulación hiperdinámica, soplos y cardiomegalia. Es infrecuente la insuficiencia cardiaca en los niños, excepto si existe disminución brusca de la hemoglobina.

En el adulto, la capacidad para el ejercicio está disminuida generalmente, y es multifactorial, por lo que no resulta claro el papel que desempeña la disfunción cardiaca. En ellos también existe una depresión del segmento ST que parece estar relacionado con la mayoría de edad, el nivel bajo de hemoglobina y el producto de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial sistólica, causados igualmente por isquemia subendocárdica, pero no se asocian a dolor. Son frecuentes los soplos cardiacos, mejor auscultados en el segundo y tercer espacio intercostal, como consecuencia del aumento del gasto cardiaco; por lo general, no hay deformidades valvulares orgánicas. El infarto del miocardio en la anemia drepanocítica es infrecuente, aunque no se excluyen los estudios requeridos ante un dolor precordial.

Hipertensión arterial

Los pacientes anémicos en sentido general tienen una tensión arterial sistólica y diastólica menor que la esperada, en aquellos con diagnóstico de anemia drepanocítica es más elevada de lo esperado para el grado de anemia. Se ha demostrado mayor incidencia de infarto cerebral y menor supervivencia cuando la tensión arterial es más elevada. Las cifras de la presión arterial elevadas persistentemente son un signo de enfermedad renal subyacente. Ocurre en el 5 % de los pacientes adultos y aumenta con la edad. No es frecuente esta complicación en Cuba.

Una hipertensión transitoria puede ocurrir durante las crisis vasooclusivas dolorosas y seguidas de las transfusiones.

El tratamiento de estos enfermos difiere del que se usa habitualmente. Los diuréticos se utilizarán con mucha precaución, porque pueden provocar crisis vasooclusivas dolorosas por deshidratación. Resultan de elección los β -bloqueadores adrenérgicos o los bloqueadores o inhibidores de los canales del calcio. Si existe proteinuria e hipertensión son útiles los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar se presenta en el 30 % de los pacientes adultos y probablemente en el mismo porcentaje entre los niños.

Se ha visto que la hipertensión pulmonar está en relación directa con el grado de hemólisis y la disminución concomitante del óxido nítrico; aparece en un tercio de pacientes adultos y predispone a la mortalidad precoz. La hemólisis disminuye el óxido nítrico por varios mecanismos, tales como inactivación de este por la hemoglobina libre en el plasma y por compuestos de oxígeno reactivos, disminución de su síntesis, al aumentar el catabolismo de la arginina por

la arginasa. La disminución de óxido nítrico produce una disfunción endotelial que puede predecirse por la LDH.

La hipertensión pulmonar puede ser causa de muerte súbita. Su diagnóstico se realiza por medio del cateterismo de la arteria pulmonar, pero el ecocardiograma Doppler permite determinar la velocidad de regurgitación tricuspídea a partir de la cual es posible calcular la presión en la arteria pulmonar. Enfermos con una velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,5 a 2,9 m/s clasifican como una hipertensión pulmonar ligera; cuando la presión es superior a 3,0 m/s, la hipertensión es moderada o grave. La terapéutica que se recomienda, si el cuadro clínico es muy grave, es un régimen de transfusiones crónicas para mantener la Hb S en menos del 30 %. Farmacológicamente la hidroxiurea puede ser útil en los niños.

Tratamiento general

Tratamiento de base convencional

Ante el diagnóstico prenatal o posnatal, debe enviarse al paciente a la consulta de hematología. En cada consulta se realizarán hemograma y recuento de reticulocitos.

Los niños deben ser vacunados según lo establecido en el Programa Nacional de Inmunización, y recibir la vacuna anti*Hemophilus influenzae* tipo b (3 dosis a los 3, 5 y 11-13 meses de edad) y la vacuna antineumocócica.

Es de estricto cumplimiento desde los 2 meses hasta los 5 años de edad administrar penicilina oral profiláctica, 125 mg cada 12 h hasta los 3 años y 250 mg cada 12 h después de esa edad. Es esencial su administración de forma indefinida durante este periodo, y opcionalmente hasta la edad adulta, salvo en pacientes esplenectomizados quirúrgicos, en los que será obligatorio administrar de forma indefinida y en aquellos con infecciones recurrentes por neumococo. La dosis de la penicilina es como sigue:

- Menores de 3 años: 125 mg cada 12 h.
- Mayores de 3 años con menos de 25 kg de peso: 250 mg cada 12 h.
- Mayores de 3 años con más de 25 kg de peso: 400 mg cada 12 h.

Se debe considerar que en la actualidad han aparecido cepas de neumococos resistentes a la penicilina. De manera alternativa se utiliza la amoxicilina (20 mg/día), trimetropim/sulfametoxazol (sulfaprim) o claritromicina. En el caso de realizar procedimientos invasivos como extracciones dentarias, se recomienda administrar suplementación profiláctica con amoxicilina a 50 mg/kg/día el día del procedimiento.

En los recién nacidos, se debe estimular la lactancia materna y luego una alimentación balanceada. No se administrará hierro a menos que se compruebe la deficiencia. Se administrará el ácido fólico 1 mg/día.

La evaluación multidisciplinaria periódica por el estomatólogo, oftalmólogo y otorrinolaringólogo es importante para la detección precoz de lesiones visuales o auditivas.

El cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas que pueden ayudar al niño deben ser orientadas a los padres y familiares: ingestión abundante de líquidos, evitar el frío o calor excesivos, la deshidratación y los esfuerzos físicos. No se contraindica la práctica de algún deporte, pero esta debe ser controlada; no es aconsejable que intervengan en competencias.

Asimismo, los padres deben conocer los aspectos relacionados con la detección precoz de las crisis de secuestro esplénico: deben aprender a palpar el bazo y a conocer el color de la piel de su hijo, la protección de los tobillos para evitar traumatismos que precipiten la aparición de úlceras, seguir recomendaciones especiales sobre el uso de medias, calzado bajo y mantener la zona limpia y seca. Durante la adolescencia, es importante brindar consejo genético y orienta-

ción vocacional. El apoyo psicosocial será necesario tanto para el paciente como para sus familiares, y abarca la educación sobre las características de la enfermedad, la orientación vocacional, las relaciones con la escuela y el centro de trabajo y la atención de todas las alteraciones psicológicas que se pueden presentar.

Terapia transfusional

Transfusión simple de glóbulos rojos. Las indicaciones son anemia grave con peligro de insuficiencia cardiaca, disnea, casos leves y moderados del síndrome torácico agudo, hipotensión postural, dolor anginoso o disfunción cerebral, lo que ocurre con cifras de Hb menores que 5 g/dL o hematócrito menor que el 15 %, y con la disminución brusca de la Hb debido a crisis aplásica o a secuestro, anemias sintomáticas secundarias a la pérdida de sangre, anemia sintomática por acentuación de la hemólisis (reacción hemolítica postransfusional retardada, anemia hemolítica autoinmune, crisis vasooclusiva e infección aguda). Otra indicación es la transfusión preoperatoria en los casos que se requiera, como la preparación para cirugías evaluadas de riesgo leve y moderados, aunque puede no ser necesaria para las cirugías menores. Se administra en el embarazo con exacerbación de la anemia, máxime si es sintomática.

Exanguinotransfusión. Su objetivo es disminuir porcentaje de hematíes S a menos del 30 % y aumentar la hemoglobina hasta 10-11 g/dL o el hematócrito al 30 %.

Las indicaciones urgentes son:

- Accidentes cerebrovasculares agudos isquémicos o hemorrágicos o ataque isquémico transitorio de varias horas de evolución.
- Embolismo graso.
- Oclusión de la arteria retiniana (cirugías del segmento posterior del ojo).
- Secuestro hepático (en ausencia de colapso circulatorio).
- Colestasis intrahepática grave.
- Síndrome torácico agudo moderado a grave o rápidamente progresivo.
- Cirugía cardiaca.
- Fallo multiorgánico.
- Priapismo grave (más de 12 h de evolución) que no responde al tratamiento médico.

Las indicaciones electivas son:

- Como preparación preoperatoria de cirugía ocular y en algunas intervenciones de cirugía mayor.
- Recomendable como preparación de amigdalectomía-adenoidectomía, si se asocia a síndrome de apnea/hipopnea del sueño.
- Antes de la inyección de sustancias de contraste hipertónicas.

Métodos. De forma rápida:

- Extraer la sangre de una vena simultáneamente se transfunde por otra.
- Niños: considerar que las cantidades a transfundir y extraer deben dividirse en cuotas de 10 mL/kg de peso corporal, no sobrepasar 60-70 mL/kg de peso corporal.
- Pacientes en edad pediátrica: calcular el volumen del recambio según la fórmula siguiente:
 - Volumen sanguíneo total (VST)=70 mL/kg de peso corporal.
 - Volumen globular (VG)=VST x hematócrito deseado (28 y 30).
 - Hematócrito de la bolsa (70-80).

Se resta el VG al VST y se obtiene la cantidad de solución salina que se debe emplear.
Volumen de cada recambio (VR)=10 mL/kg de peso.

Cantidad de recambios=VSTxVR.

- En el adulto se recambian unidades de 500 mL y el total a recambiar es de 3 a 4 L. Si con una exanguinotransfusión no se logra el porcentaje de Hb S deseado, se puede repetir al día siguiente.

Otra técnica:

- Adulto: extraer 500 mL de sangre y administrar 500 mL de solución salina; extraer otros 500 mL de sangre y transfundir 2 U de glóbulos. Repetir los pasos una o dos veces.
- Niño: se puede utilizar el mismo procedimiento extrayendo o introduciendo no más de 10 mL/kg cada vez.

Es muy importante que al finalizar la exanguinotransfusión, la hemoglobina no sobrepase los 10 g/dL y el hematócrito no sea mayor que el 30 %.

En los dos procedimientos se deben emplear glóbulos rojos reconstituidos con solución salina a partes iguales. Esto se hará pesando las bolsas de glóbulos que se van a utilizar.

Régimen de hipertransfusión:

Las indicaciones son:

- En los accidentes vasculares encefálicos después de obtenido el nivel de Hb S deseado para mantener en menos del 30 al 40 % la Hb S y la hemoglobina total aproximadamente en 10 g/dL.
- Embarazo complicado.
- Insuficiencia cardíaca, pulmonar o renal crónicas.
- Secuestro esplénico recurrente, en el niño menor de 2 años de edad o con contraindicaciones para la cirugía.

Toda la sangre será estudiada mediante prueba de solubilidad para descartar al donante AS y con las pruebas para el diagnóstico de sífilis, hepatitis B y C, así como VIH.

A todo paciente se le hará el fenotipo de sus hematíes: ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P y MNS. En la sangre del donante los más importantes son el sistema Rh, Kell, Duffy y Kidd. Las transfusiones múltiples indican investigar periódicamente la existencia de aloanticuerpos.

Complicaciones de la transfusión. Se debe considerar que:

- Las transfusiones de glóbulos rojos en grandes cantidades de forma rápida, pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar, y requieren tratamiento con furosemina por vía intravenosa, reducción del volumen y la velocidad de la transfusión.
- La sobrecarga de hierro que se trata con agentes quelantes del hierro.
- La aloinmunización provoca reacciones hemolíticas retardadas de 5 a 20 días después de la transfusión.
- Las reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad ABO se deben tratar agresivamente para mantener la presión arterial y la filtración glomerular. La reacción hemolítica postransfusional grave (crisis hiperhemolítica de la drepanocitosis), cuya causa no se conoce completamente provoca una grave hiperhemólisis, con descenso de la hemoglobina por debajo de los valores previos a la transfusión en las primeras 72 h después de realizada esta. En este caso, la transfusión está casi contraindicada y el tratamiento consiste en esteroides, gammaglobulinas intravenosas en dosis inmunosupresoras y eritropoyetina.
- La sobrecarga férrica:
 - Debe iniciarse quelación cuando la ferritina es más de 1000 ng/mL, al menos en dos determinaciones durante situación basal, o si la cuantificación de hierro en la biopsia hepática, o por resonancia magnética hepática, es más de 7 mg/g de peso seco (x17= 120 µmol/g) (o más de 120 mL/kg de CH).

- En estos pacientes la ferritina es menos fiable que en otras anemias, ya que existe determinado grado de inflamación que puede elevar su nivel como reactante agudo.
- Se debe tener en cuenta que el déficit de vitamina C (frecuente en pacientes con sobrecarga férrica, debido a la rápida oxidación de la vitamina C) puede disminuir falsamente su nivel.

Tratamiento quelante: desferoxamina, deferasirox o deferiprona

Hidroxiurea. Es un citostático que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con Hb SS. Puede beneficiar a pacientes con Hb S, β talasemia y SC.

En pacientes con anemia drepanocítica se ha observado:

- Respuesta hematológica (aumento de hemoglobina, HbF y VCM, con disminución de reticulocitos).
- Disminución de crisis vasooclusivas, de síndrome torácico agudo, de ingresos y de transfusiones.
- Toxicidad leve.
- No alteró el crecimiento en los niños. Se obtuvo una respuesta hematológica y en algunos casos retrasó la asplenia funcional.
- Está por demostrar su efecto para prevenir o reducir las complicaciones crónicas en órganos, pero existen datos a favor.
- Parece reducir la mortalidad en los adultos.
- No ha demostrado mayor incidencia de neoplasias asociadas a este fármaco.
- Su empleo debe contar con el consentimiento informado a la familia y al paciente.

Se indica en los casos de:

- Tres o más ingresos por dolor vasooclusivo al año.
- Dos o más ingresos por síndrome torácico agudo en los dos últimos años.
- Cualquier combinación de tres o más episodios de crisis de dolor o síndrome torácico agudo al año.
- Un episodio de síndrome torácico agudo grave, priapismo, necrosis avascular de cabeza femoral o humeral, accidente cerebrovascular (en el caso de que no pueda realizarse transfusión crónica) o de otras complicaciones vasooclusivas graves.

Los criterios anteriores son restrictivos. La dosis recomendada oscila entre 20 y 30 mg/kg/día. El tiempo de duración del tratamiento dependerá del cuadro clínico del paciente y de su respuesta.

En Cuba se utiliza una dosis fija de 15 mg/kg/día en niños mayores de 2 años o adultos con dos o más crisis vasooclusivas dolorosas en el año anterior, uno o más síndromes torácicos agudos en el año y en el accidente vascular encefálico desde el inicio en una dosis de 25 mg/kg/día hasta los 18 años de edad. Esta dosis se asocia al régimen de hipertransfusión durante el año posterior al evento.

Criterios de exclusión. Embarazo, infección por VIH y anomalías importantes de la función hepática o renal.

Está indicado el control clínico y hematológico cada 3 meses y la determinación de alanina aminotransferasa y creatinina cada 6 meses.

Se debe interrumpir la administración del fármaco, si disminuyen la hemoglobina a menos de 2 g/dL por debajo de su nivel basal; los leucocitos a menos de $3 \times 10^9/L$; las plaquetas a menos de $100 \times 10^9/L$; y los reticulocitos a menos de 80×10^{-3} ; o si la alanina aminotransferasa aumenta en más de tres veces su valor normal y la creatinina aumenta en el 50 % o más por encima de su valor normal.

Tratamiento del dolor

Las crisis dolorosas varían en intensidad y duración en el enfermo adulto, con un promedio de 4 a 6 días, aunque existen episodios que se pueden prolongar durante semanas; el incremento de la frecuencia se asocia con bajos niveles de Hb F. En general, estas crisis son expresión de la gravedad de la enfermedad y guardan estrecha relación con la sobrevida del paciente.

El tratamiento está muy relacionado con la intensidad del episodio doloroso. Los casos leves pueden tratarse de forma ambulatoria con líquidos por vía oral de 3 a 4 L/día y analgésicos, se modificará la terapéutica si es grave o se mantiene por más de 12 h; se recomienda utilizar en el niño solución glucosada al 5 % en dosis de 2000 a 2400 mL en 24 h, mientras que en el adulto debe emplearse solución salina hipotónica a unos 3000 mL en 24 h, ambos con los requerimientos de electrólitos necesarios. Es importante considerar las características individuales de la función cardiovascular en cada enfermo, para evitar la insuficiencia cardiaca congestiva. En cuanto al uso de analgésicos, dependerá su elección y dosificación de la intensidad y duración del episodio doloroso.

La oxigenoterapia no es beneficiosa en las crisis dolorosas, salvo que se compruebe hipoxemia; el tratamiento prolongado con oxígeno en ausencia de hipoxemia induce hipoplasia eritroide. El bicarbonato de sodio no modifica la evolución del evento doloroso, por lo que no se sugiere utilizarlo a menos que exista acidosis.

No existe una forma única ni específica para el tratamiento de las crisis vasooclusivas dolorosas. Ninguno de los medicamentos empleados logra absoluta mejoría: vasodilatadores, anti-espasmódicos, sedantes y agentes antifibrinolíticos también han demostrado sus beneficios limitados en estudios controlados. Las transfusiones de glóbulos rojos no modifican la evolución inmediata de la crisis dolorosa. Pueden emplearse la cámara hiperbárica y la ozonoterapia. Los pacientes que padecen crisis recidivantes de dolor intenso con necesidad de medicación frecuente, responden en ocasiones a la exanguinotransfusión o al tratamiento con hidroxiurea.

Preparación quirúrgica y anestesia

Los pacientes que van a ser intervenidos por cirugía tienen un riesgo mayor de complicaciones perioperatorias; por eso, la preparación cuidadosa y el trabajo en equipo del hematólogo, el cirujano y el anestesta disminuyen los riesgos.

Los antecedentes en el enfermo con alteraciones pulmonares, accidentes vasculares encefálicos, insuficiencia renal, ingresos múltiples y requerimientos transfusionales elevados incrementan los riesgos.

Los estudios indispensables preoperatorios comprenden hemograma, eritrosedimentación, estudio de función hepática y renal, examen de orina, ionograma, gasometría, coagulograma, radiografía de tórax y electrocardiograma.

El manejo perioperatorio depende del tipo de cirugía que se realice. Ante la posibilidad de isquemia o hipoxia (cirugía cardiotorácica), es preferible realizar previamente exanguinotransfusión para reducir al mínimo el porcentaje de Hb S. Para otros tipos de cirugía basta con transfundir al paciente para llevar la hemoglobina aproximadamente a 10 g/dL e hidratar por vía parenteral de 12 a 24 h antes de la operación.

La anestesia general está asociada a un alto riesgo de complicaciones posoperatorias, especialmente el síndrome torácico agudo, por lo que la anestesia general debe tratar de mantener al paciente con una alcalosis respiratoria moderada (pH alrededor de 7,45), bien hidratado y normotérmico, administrándose por lo menos el 50 % de oxígeno al mismo tiempo que el agente anestésico. La temperatura en el salón de operaciones no estará demasiado fría, y está indicada la administración de oxígeno hasta la recuperación completa de la conciencia.

Embarazo y contracepción

Este es un aspecto importante si se considera que el embarazo comporta algunos riesgos para la mujer con anemia drepanocítica y para el feto, lo que en modo alguno priva a la paciente de un embarazo deseado. Es fundamental explicar a la futura madre cuáles son los riesgos y aconsejarle un método contraceptivo. No serán indicados los dispositivos intrauterinos; los contraceptivos orales o intramusculares de acción prolongada no parecen ser más peligrosos en estas pacientes que en las mujeres sanas.

Las complicaciones del embarazo tienen mayor incidencia en las enfermas con anemia drepanocítica o S β O talasemia, que en las que padecen HSC o S β O/talasemia. Los riesgos más frecuentes son el parto prematuro, toxemia, tromboflebitis, pielonefritis y abortos espontáneos, los cuales se tratan igual que en las embarazadas sanas.

Un equipo multidisciplinario ofrecerá adecuado seguimiento al embarazo. Todas las embarazadas deben recibir 5 mg/día de ácido fólico, además de vitaminas y minerales. El hierro al inicio del embarazo solo se administrará si se demuestra déficit de este mineral, a partir de la semana 28 se indicarán dos tabletas prenatales diarias. Se deben realizar todos los exámenes complementarios de rutina e investigar también los aloanticuerpos, si estos existen, la paciente recibirá una tarjeta con los anticuerpos que presenta y se buscarán los donantes compatibles.

El padre será estudiado para conocer su electroforesis de hemoglobina y en el caso de que presente alguna alteración, se realizará el diagnóstico prenatal en el feto. No se utilizará la exanguinotransfusión sistemáticamente ni las transfusiones profilácticas.

Las indicaciones de transfusión serán:

- La inadecuada ganancia de peso, al menos de 0,5 kg en dos controles seguidos, es decir, en un mes.
- Disminución evidente de la cifra de hemoglobina por debajo del nivel basal.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cirugía o anestesia general.
- Infecciones graves.
- Síndrome torácico agudo.
- Complicaciones del parto.
- En la semana 37 se administrarán dos unidades de glóbulos rojos.

Es importante destacar que todas las manifestaciones clínicas, las crisis vasooclusivas dolorosas y el síndrome torácico agudo entre otras, recibirán un enfoque terapéutico similar al resto de los pacientes.

Se comenzará la maduración pulmonar fetal después de las 28 semanas, en todas las pacientes que durante la gestación hayan tenido algún evento hematológico; se ingresarán en la semana 34 y se hará la inducción del parto en la semana 36.

Las pacientes con menos de 8,0 g/L de hemoglobina al momento del parto deben ser transfundidas.

Durante el parto se administrará hidratación parenteral y oxígeno. Si hay que practicar cesárea se utilizará anestesia regional, y se mantendrá la hidratación. El riesgo de embolismo disminuye con medias elásticas y deambulación temprana. La prevención de la atelectasia y la utilización precoz de antibióticos es importante si se comprueba la existencia de fiebre.

Perspectivas

Trasplante de progenitores hematopoyéticos. El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. La decisión de realizarlo viene dada por una correcta aplicación de los criterios de elegibilidad donde la evaluación de los facto-

res de riesgo, la edad del paciente, el estado clínico y la disponibilidad de un hermano HLA compatible hacen difícil establecer la decisión y el momento óptimo para el procedimiento, ya que se estima la aún considerable morbilidad y letalidad. Las complicaciones fundamentales postrasplante se resumen en la enfermedad de injerto contra huésped, el fallo de injerto y las complicaciones neurológicas. La toxicidad del procedimiento en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad es muy grave.

Actualmente existe la opción de realizar un “minitransplante” estructurado en un régimen de acondicionamiento menos agresivo, que resulta en un quimerismo donante-receptor con desaparición de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los enfermos tratados. Dentro de las indicaciones más precisas del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico están los accidentes vasculares encefálicos, el síndrome torácico agudo repetido que no logra disminuir su incidencia con el tratamiento específico de hidroxiaurea. Otras indicaciones documentadas son la retinopatía proliferativa bilateral y la aloinmunización a los antígenos de grupos sanguíneos.

La fuente estándar de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea. Recientemente la sangre del cordón umbilical de un hermano HLA-idéntico ha demostrado ser una fuente válida para el trasplante de estos pacientes. La sangre periférica no se considerará una fuente de progenitores adecuada debido al mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica.

Bibliografía

- Almeida, A. and Roberts, I. (2005). Bone involvement in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 129(4): 482-490. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05476.x/full>
- Ballas, S. K., et al. (2010). Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 85(1): 6-13. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21550/pdf>
- Charache, S. (1996). Eye disease in sickling disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, 10(66): 1357-62. Recuperado de: <http://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588%2805%2970406-8/pdf>
- Dallas, M. H., Triplett, B., Shook, D. R., Hartford, C. and Srinivasan, A. (2013). Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(5): 820-830. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S1083879113000827/1-s2.0-S1083879113000827-main.pdf?_tid=8a3cf128-5293-11e7-92bd-00000aab0f01&acdnat=1497618109_e8e4dDallas
- Desai, P. C., et al. (2013). Longitudinal study of echocardiography-derived tricuspid regurgitant jet velocity in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 162(6): 836-841. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12453/pdf>
- Elison, A. M., Ota, K. V., McGowan, K. L. and Smith Whitley, K. (2013). Epidemiology of bloodstream infections in children with sickle cell disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(5): 560-563. Recuperado de: http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=LFHOFPCADDMLBANCGKBCLBCNCHAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26Full%2bText%3dL%257cS.sh.27.28%257c0%257c00006454-201305000-00026%26S%3dLFHOFPCADDMLBANCGKBCLBCNCHAA00&directlink=http%3a%2f%2fovdisp.tx.ovid.com%2fovftpdfs%2fFPDDNCLBBCBAAD00%2ffs047%2fovft%2flive%2fgv024%2f00006454%2f00006454-201305000-00026.pdf&filename=Epidemiology+of+Bloodstream+Infections+in+Children+with+Sickle+Cell+Disease.&pdf_key=FPDDNCLBBCBAAD00&pdf_index=/fs047/ovft/live/gv024/00006454/00006454-201305000-00026
- Emond, A. M., et al. (1985). Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *The Journal of Pediatrics*, 107(2): 201-206. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347685801256>
- Gladwin, M. T., et al. (2004). Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 350(9): 886-895. Recuperado de: http://scholar.googleusercontent.com/scholar.enw?q=info:HNtKDNnqajJ:scholar.google.com/&output=citation&scisig=AAGBfm0AAAAAWUPjeB_BqVM45YzGD3ISzAcz8Rx54HPG&scisf=3&ct=citation&cd=-1&hl=es

- Hebbel, R. (2005). *Pathobiology of sickle cell disease*. En: Hoffman, R., et al. (eds.) *Hematology: Basic Principles and Practice* 4 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Jerrell, J. M., Tripathi, A. and Stallworth, J. R. (2010). Pain management in children and adolescents with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, (1): 82-84. Recuperado de: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40294956/Pain_management_in_children_and_adolesce20151123-12063-15ek-lu.pdf?AWSAccessKeyId
- Ladizinski, B., et al. (2012). Sickle cell disease and leg ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 25(9): 420-8. Recuperado de: http://pdfs.journals.lww.com/aswcjournal/2012/09000/Sickle_Cell_Disease_and_Leg_Ulcers.7.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1497629090600;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v-0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybFqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IO0jGHIHQjJwciCDdAyGJMnpi6RlB-EJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdgTei1gMkhE+t69jiZ5oa4wFAq96E7kP2juYgdOrlikkF65ULPiRqSDmx-QwtLsmL;hash|dXxyLRNUoT8zL++ErMprBA==
- Leveziel, N., et al. (2012). Sickle-cell retinopathy: Retrospective study of 730 patients followed in a referral center. *Journal Francais d'Ophthalmologie*, 35(5): 343-347. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181551212000629>
- Locatelli, F., et al. (2013). Eurocord and European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) group. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*, 122(6): 1072-1078.
- Martí, Carvajal, A. J., Conterno, L. O. and Knight Madden, J. M. (2007). Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Systematics Review*, 18(2). doi: 10.1002/14651858.CD006110
- Mouttalib, S., et al. (2012). Evaluation of partial and total splenectomy in children with sickle cell disease using an Internet-based registry. *Pediatric Blood Cancer*, 59(1): 100-4. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24057/pdf>
- Olujuhongbe, A. and Burnett, A. L. (2013). How I manage priapism due to sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 160(6): 754-65. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12199/pdf>
- Stallworth, J., Jerrell, J. and Tripathi, A. (2010). Costeffectiveness of hydroxyurea in reducing the frequency of pain episodes and hospitalization in pediatric sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 85(10): 795-7. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21772/pdf>
- Thompson, L. M., Ceja, M. E. and Yang, S. P. (2012). Stem cell transplantation for treatment of sickle cell disease: bone marrow versus cord blood transplants. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(15), doi: 10.2146/ajhp110308
- Ware, R. E., et al. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH): A Phase III Randomized Clinical Trial for Treatment of Children With Sickle Cell Anemia, Stroke, and Iron Overload. *Pediatric Blood Cancer*, 57(6): 1011-7. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.23145/pdf>

MEDICINA TRANSFUSIONAL

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

La sangre es un elemento biológico insustituible cuando realmente se necesita en relación con la medicina transfusional. Son las condiciones clínicas del paciente, y no el resultado de los exámenes de laboratorio, el factor más importante para decidir una transfusión. Los sistemas grupales de mayor significación son el ABO y el antígeno D del Rh; sin embargo, se han detectado más de 325 especificidades de aloantígenos eritrocitarios y son 30 los sistemas genéticos reconocidos, con una frecuencia muy variable de sus correspondientes alelos, varios millones de posibles fenotipos y un riesgo potencial elevado ante incompatibilidades. Vale considerar las premisas y características siguientes en la praxis transfusional:

- Más que sangre se transfunden componentes de este líquido biológico (hemocomponentes).
- La transfusión es un trasplante de órgano o tejido, el más frecuente de los injertos.
- Como concepto, “la mejor transfusión, el mejor trasplante, es el acto que no se realiza si no es absolutamente necesario”.
- Solo puede hablarse de seguridad total cuando no se transfunde sangre.
- Ni la pesquisa más eficiente elimina el riesgo de infección (hepatitis, VIH, enfermedad de Chagas, entre otras enfermedades infectocontagiosas).
- La decisión de transfundir debe estar sustentada, básicamente, en la evaluación clínica exhaustiva del paciente.
- La transfusión no está exenta de riesgos; además, es costosa y no siempre está disponible el componente apropiado.
- Devienen elementos claves la indicación médica juiciosa, la selección de los donantes, la pesquisa de la sangre donada y el aseguramiento inmunológico del acto transfusional.
- Los anticuerpos contra grupos sanguíneos son naturales en relación con el sistema ABO e inmunes en el Rh.
- A partir de la sangre donada se obtienen componentes (banco de sangre) y hemoderivados (industria).
- La indicación básica para transfundir es restaurar o mantener la capacidad transportadora de oxígeno o la hemostasia; en menor medida el volumen, dado que la tendencia es a no usar componentes sanguíneos como expansores plasmáticos.
- La terapia transfusional debe ser selectiva y precisa.

Esencialidades de la medicina transfusional

La medicina transfusional se fundamenta en las condiciones clínicas del paciente. La terapia de pacientes con anemia u otras alteraciones debe ser causal, más que transfusional; por lo que

se debe evitar la transfusión de eritrocitos si la hemoglobina es mayor o igual que 10 g/100 mL. Asimismo, debe evaluarse la transfusión de 2 unidades de concentrado de eritrocitos en pacientes con hemoglobina menor o igual que 7 g/100 mL, particularmente si el enfermo es mayor de 65 años, o padece enfermedad cardiovascular o respiratoria. La transfusión debe realizarse en un tiempo no mayor que 4 h.

Es muy importante evitar la administración de soluciones glucosadas por la misma vía intravenosa, dado que pueden provocar hemólisis; tampoco se deben mezclar los componentes con otra sustancia que no sea solución salina fisiológica.

No deben administrarse soluciones de calcio por la misma vía intravenosa, ya que pueden precipitar la formación de coágulos.

La transfusión de plaquetas está indicada para prevenir y tratar el sangrado ocasionado por la trombocitopenia no inmune o la disfunción plaquetaria. En el contexto de una trombocitopenia, el riesgo de hemorragia aumenta en las situaciones como: fiebre, sepsis, hipotensión, esplenomegalia y empleo de fármacos.

Los sistemas ABO y Rh son los más importantes en relación con las transfusiones. Los anticuerpos anti-HLA o dependientes de fármacos, los autoanticuerpos y la incompatibilidad ABO son causas resistentes a las transfusiones de plaquetas. Sin embargo, no contraindica la transfusión de plaquetas si hay incompatibilidad ABO, pero debe tomarse en consideración que disminuye en el 30 % la eficacia y que puede ser causa de resistencia.

Se considera una dosis adecuada de plaquetas 1 concentrado por cada 10 kg de peso corporal. El plasma fresco congelado se utiliza para corregir deficiencias de los factores II, V, VII, X XI, así como para revertir el sangrado asociado al efecto cumarínico o la hemorragia microvascular con tiempo prolongado. Por lo general, la dosis de plasma fresco congelado es de 10 mL/kg/dosis. Se obtiene crioprecipitado descongelando el plasma fresco congelado a 4 °C.

El crioprecipitado contiene los factores I, VIII, von Willebrand y XIII, y se emplea en el tratamiento de la hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia, la hemofilia A, la enfermedad de von Willebrand y la coagulación intravascular diseminada.

El aseguramiento inmunológico e integral de la práctica transfusional resulta esencial para evitar errores y complicaciones. Entre las complicaciones más frecuentes de la terapia transfusional se encuentran la reacción febril, los escalofríos y la urticaria. Otras complicaciones son la reacción hemolítica, contaminación bacteriana, la infección por virus de la hepatitis B y C y el VIH, entre otras infecciones.

El método que permite identificar enfermedades virales transmitidas por la transfusión se conoce como el *nuclear acid testing* (NAT).

Se exponen las principales indicaciones de los hemocomponentes.

Indicaciones de concentrado de hematíes (glóbulos)

La opinión de los expertos sobre el umbral transfusional en el contexto quirúrgico varía según la especialidad y situación concreta del paciente. Las principales indicaciones son:

- Gran pérdida aguda de sangre, mayor que el 20 % del volumen sanguíneo total o igual, o incluso menor, en pacientes con niveles bajos de hemoglobina o con síntomas de hipovolemia o trastornos cardiovasculares.
- Anemia sintomática en un paciente normovolémico, independientemente de los niveles de hemoglobina, según la valoración clínica exhaustiva.
- Betatalasemia mayor si la hemoglobina es menor que 90 g/L en pacientes sometidos a régimen de hipertransfusión.
- Crisis aplásica o de secuestro en pacientes con drepanocitosis.
- Complicaciones de la drepanocitosis, según la gravedad y la valoración clínica del paciente.

- Anemia grave en pacientes con trastorno cardiovascular.
- Síndrome anémico en pacientes con enfermedad neoplásica luego de recibir quimioterapia o radioterapia.

Recomendaciones para la transfusión de glóbulos rojos según grupo sanguíneo y factor Rh del paciente

- Paciente del grupo O: solo puede recibir O.
- Paciente del grupo A: puede recibir A y O.
- Paciente del grupo B: puede recibir B y O.
- Paciente del grupo AB: puede recibir AB, A, B y O.
- Paciente con factor Rh positivo: puede recibir glóbulos Rh positivo y negativo.
- Paciente con factor Rh negativo: solo puede recibir glóbulos Rh negativo.

El uso del denominado umbral como único factor para decidir la transfusión representa un concepto obsoleto, y lo demuestra la mayoría de las guías de prácticas clínicas publicadas. En el paciente con sangrado activo, los valores de hemoglobina y hematócrito pueden no ser indicadores confiables de la volemia real o de la entrega del oxígeno.

La evidencia científica sugiere que una estrategia restrictiva (70-90 g/L de hemoglobina) es al menos eficaz y probablemente superior que la estrategia liberal (100-120 g/L de hemoglobina) en pacientes en estado crítico, y que un valor de hemoglobina entre 70 y 90 g/L es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en esta situación a nivel del mar o hasta 1500 m de altura, pues debe considerarse siempre que los valores referenciales de los umbrales para Hto y Hb son aplicables en las situaciones antes mencionadas. En lugares más altos se recomienda transfundir de acuerdo con las manifestaciones clínicas del paciente.

Recomendaciones para la transfusión de glóbulos rojos en pacientes en estado crítico

- No se debe transfundir concentrados de glóbulos rojos (CGR) cuando la Hb es mayor que 100 g/L o igual, a menos que hubiera alguna causa específica que lo justificara, cuya razón debe estar explícitamente definida y documentada.
- Se debe transfundir concentrados de glóbulos rojos en pacientes con Hb entre 70 y 100 g/L cuando haya signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la demanda tisular de oxígeno, la que podría ser exacerbada por la anemia.
- Se debe transfundir concentrados de glóbulos rojos en pacientes en estado crítico cuando la hemoglobina es menor que 70 g/L.
- Los pacientes con enfermedad arterial coronaria moderada o estable pueden ser tratados con hemoglobina de 60 a 70 g/L, a menos que tengan evidencia de agravamiento de la isquemia o infarto.
- Los pacientes con coronariopatía grave y sintomática deben mantener la hemoglobina cercana a 90-100 g/L.
- Las manifestaciones clínicas de los pacientes en estado crítico en conjunto con la determinación del valor de hematócrito y la hemoglobina constituyen la mejor manera de valorar la necesidad de transfusión.

Recomendaciones en el periodo preoperatorio

- Tomar en cuenta la evaluación prequirúrgica. Se recomienda tomar las medidas pertinentes según la condición de cada paciente, examen clínico y laboratorio (biometría con recuento de plaquetas y tiempos de coagulación).

- Revisión de los antecedentes del paciente para detectar comorbilidades que alteren la tolerancia a la anemia, trastornos congénitos o adquiridos de la hemostasia, talasemia, drepanocitosis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad cardíaca, hepática, etc.
- No se debe tomar un umbral determinado de Hb y Hto (ejemplo, 10/30) para decidir la realización de una intervención quirúrgica.
- Si el paciente presenta manifestaciones clínicas o resultados de laboratorios compatibles con anemia, se debe identificar la causa subyacente de la anemia y corregir o manejar la condición de acuerdo con su causa.
- Se aconseja realizar la determinación de la Hb por lo menos 30 días antes de la cirugía programada.
- Si el paciente se encuentra bajo el tratamiento de drogas que predisponen a sangrado (aspirina, warfarina, heparina, antiinflamatorios no esteroides, clopidogrel), se debe discontinuar y evaluar una terapia alternativa siempre que sea posible, según las recomendaciones existentes para el manejo de la anticoagulación en situaciones perioperatorias.

Cuando la anemia del paciente durante el periodo preoperatorio no es corregida con el tratamiento específico, se requiere de transfusiones en el periodo trans- y posquirúrgico, se ha demostrado su asociación con un aumento de la morbilidad luego de la cirugía, incluido un incremento de la tasa de infección posoperatoria y de mortalidad.

La decisión de transfundir durante el periodo intraoperatorio debe estar basada principalmente en la pérdida concurrente de sangre y la inestabilidad hemodinámica del paciente, y como dato adicional en la medición de la hemoglobina.

Indicaciones de concentrado de plaquetas

- De manera profiláctica, según criterio médico, en pacientes con trombocitopenia por disminución de la producción de plaquetas, con recuento plaquetario menor que $10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$ o igual, sin sangrado o con factores predisponentes tales como infección, fiebre, esplenomegalia, lesión anatómica, tratamiento anticoagulante o coagulopatía.
- Cirugía cerebral en pacientes con recuento plaquetario menor que $100 \times 10^9/\text{L}$ o igual.
- Peligro de hemorragia cerebral o pulmonar en pacientes con leucemia, elevados recuentos de blastos y recuento plaquetario menor que $50 \times 10^9/\text{L}$ o igual.
- Paciente con necesidad de cirugía mayor o procedimiento invasivo y con recuento plaquetario menor que $50 \times 10^9/\text{L}$ o igual.
- Paciente con disfunción plaquetaria y necesidad de cirugía, procedimiento invasivo, exodoncia o parto inminente, según la valoración clínica.
- Paciente con trombocitopenia y síndrome hemorrágico asociado al trastorno.
- Tratamiento de paciente con sangrado microvascular difuso y recuento plaquetario menor que $50 \times 10^9/\text{L}$ o igual en el contexto de una coagulación intravascular diseminada o sometido a transfusión masiva.
- Sangrado microvascular difuso y recuento plaquetario menor que $100 \times 10^9/\text{L}$ o igual en paciente sometido a intervención quirúrgica cardiovascular.
- Sangrado microvascular y disfunción plaquetaria en paciente con tiempo de hemorragia prolongado.

Indicaciones de plasma

- Púrpura trombocitopénica trombótica y púrpura fulminante del recién nacido, secundaria a deficiencia congénita de proteína C o S, si no se dispone de concentrado específico.

- Hemofilia B (episodios hemorrágicos en paciente con esta coagulopatía).
- Coagulopatía dilucional en paciente que recibe transfusión masiva, hemorragia secundaria a tratamiento trombolítico, determinadas situaciones que provoca la coagulación intravascular diseminada, cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, trasplante hepático.
- Síndrome hemorrágico por deficiencia, congénita o adquirida, de factores de la coagulación cuando no se dispone de concentrado específico.
- Medio para neutralizar rápidamente el efecto de la warfarina u otro anticoagulante y en determinadas situaciones clínicas con déficit de vitamina K.
- Edema angioneurótico hereditario, insuficiencia hepatocelular grave y hemorragia microvascular difusa o hemorragia localizada con riesgo vital; cobertura de cirugía o procedimiento en paciente anticoagulado o con déficit de factores.

Indicaciones de crioprecipitado

- Cuando no se dispone de concentrado de factor VIII para tratar hemorragias en paciente con hemofilia A.
- Reposición en paciente con enfermedad de von Willebrand.
- Indicación precisa en pacientes con afibrinogenemia.
- Sangrado por hipofibrinogenemia.
- Disfibrinogenemia.
- Requerimiento de fibronectina en paciente con sepsis.
- Pacientes con deficiencia de factor XIII.
- Hemorragia en paciente con deficiencia adquirida de factor VIII.
- Incremento patológico de la fibrinólisis.
- Procesos en que se produce un hiperconsumo de fibrinógeno.
- Consumo importante de fibrinógeno en la cirugía masiva.
- Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.
- Prevención de hemorragias en paciente con hemofilia A o enfermedad de von Willebrand.
- Debe evitarse su uso en la hemorragia del paciente urémico.
- No está indicado en la sepsis posoperatoria.

Recomendaciones para el tratamiento de un paciente con hemorragia aguda

- Diagnóstico y monitoreo de la hemorragia:
 - Identificar el origen del sangrado.
 - Monitorizar en forma continua los signos vitales.
 - Solicitar hemograma y tiempos de coagulación rápidamente.
 - Solicitar niveles de lactato sérico y estado ácido-base como marcadores de la extensión de la hemorragia y gravedad del *shock*.
- Control del sangrado: abordar quirúrgicamente el sitio del sangrado.
- Manejo de la oxigenación tisular: iniciar la expansión con cristaloides como primera elección hasta lograr restablecer una presión sistólica aceptable (entre 80 y 100 mmHg).
- Mantenimiento de la normotermia.

Se debe considerar la transfusión de concentrado de hematíes en los casos siguientes:

- Para mantener una hemoglobina con más de 70 g/L.
- Cuando la pérdida estimada es el 40 % de la volemia. Las pérdidas superiores a 40 % ponen en riesgo la vida del paciente.

- Paciente con pérdida del 30 %, sin antecedentes de morbilidad; pero que presenta taquipnea, con una frecuencia cardíaca superior a 130 latidos/min, ausencia de relleno capilar y palidez asociados con hipotensión persistente.

El control de la hemostasia se hará mediante la transfusión de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas y crioprecipitado.

La hemorragia no controlada y, como consecuencia de ella, la transfusión masiva es una complicación frecuente del trauma y de las cirugías complejas. La transfusión masiva se define como el reemplazo de una volemia en un periodo de 24 h. Una definición dinámica, tal como la transfusión de 4 o más concentrado de hematíes en el periodo de 1 h o el reemplazo del 50 % de la volemia durante 3 h, tiene mayor relevancia en el contexto clínico agudo. Un elevado porcentaje de los pacientes sometidos a transfusión masiva evidenciarán alteraciones de la hemostasia. La coagulopatía en la transfusión masiva ocurre fundamentalmente por la reducción del nivel de plaquetas y de los factores de la coagulación.

Recomendaciones para la transfusión de componentes en hemorragia masiva

Concentrado de glóbulos rojos:

- Debe administrarse cristaloides como primera línea de tratamiento para corregir el déficit de volumen, con el fin de alcanzar la estabilidad hemodinámica. Debe utilizarse coloides (gelatinas) como alternativa en pacientes con indicaciones específicas, o a falta de cristaloides en forma inmediata.
- Debe transfundirse concentrado de glóbulos rojos cuando se estima una pérdida de la volemia que supere el 30 %.
- Debe prevenirse la hipotermia, que contribuye al desarrollo de la coagulación intravascular diseminada mediante la utilización de equipos calentadores de fluidos cuyo uso hubiera sido validado y aprobado para tal fin.
- Si bien no se ha establecido el umbral de hematócrito y hemoglobina que debe mantenerse en estos pacientes, numerosas guías de práctica clínica sostienen, tal como se describió en otra sección de este capítulo, que las transfusiones rara vez son beneficiosas cuando la Hb supera los 100 g/L (hematócrito superior a 30 %), y que los beneficios de las transfusiones exceden a los riesgos cuando el valor de hemoglobina se encuentra por debajo de 70 g/L.
- Los pacientes con limitaciones para poner en marcha mecanismos de adaptación a la anemia (cardiopatías, dificultad respiratoria) deben ser transfundidos con una hemoglobina entre 80 y 90 g/L.

Plasma fresco congelado:

- Debido a que provee múltiples factores de la coagulación, el plasma fresco congelado es utilizado como tratamiento para reemplazar la deficiencia de múltiples factores de la coagulación por hemodilución. El momento indicado para la administración de plasma fresco congelado estará guiado por los resultados de las pruebas de tiempo de protrombina y TTPa (más de 1,5 veces del normal) y del nivel de fibrinógeno, se debe mantener en un nivel superior a 1,0 g/L para prevenir el fallo hemostático como consecuencia de la hipofibrinogenemia en el paciente o la paciente con pérdida aguda de sangre.
- La transfusión de plasma fresco congelado también está indicada cuando una pérdida rápida de la volemia (superior a 100 mL/min) hubiera sido reemplazada por cristaloides, coloides o concentrado de glóbulos rojos o cuando no hay suficiente tiempo para obtener los resultados de las pruebas de laboratorio mencionadas. Asimismo, el uso de plasma fresco congelado se considera en situaciones de riesgo significativo de alteración de la hemostasia (*shock* hemorrágico, hipotermia, acidosis, existencia previa de coagulopatía o insuficiencia hepática).

Crioprecipitado. Se valorará su administración:

- En una etapa inicial, como primera línea de fuente de fibrinógeno (tratamiento de la hipofibrinogenemia dilucional: más de 1 g/L).
- Luego de la administración de plasma fresco congelado (si la hipofibrinogenemia es persistente).
- Cuando el nivel de fibrinógeno es desproporcionadamente bajo en relación con los demás factores, como ocurre en la fibrinogenólisis.

Concentrado de plaquetas:

- Se administran para corregir la coagulopatía clínica asociada a la disminución del recuento de plaquetas o la causada por la disfunción de estas.
- Debe tenerse en cuenta que el recuento de plaquetas disminuirá en la mayoría de los pacientes masivamente transfundidos, pero en quienes el sangrado no siempre es consecuencia de la trombocitopenia.
- Las recomendaciones basadas en consenso de expertos establecen que en pacientes con sangrado activo debería mantenerse un recuento de plaquetas de $50\ 000 \times 10^9/L$.
- Si el daño incluye al politraumatismo o al traumatismo craneoencefálico, sugieren mantener un recuento de plaquetas por encima de $75\ 000 \times 10^9/L$.

Indicaciones de albúmina

- Al realizar el recambio plasmático (plasmaféresis terapéutica) en un paciente alérgico o con tratamiento con inhibidores de la coagulación.
- Para tratar la hipoalbuminemia en un paciente con hepatopatía y otras enfermedades graves cuando la albúmina sérica está por debajo de 20 g/L.
- Bilirrubina elevada y peligro de kernicterus¹ en el recién nacido (incompatibilidad Rh) que requiere exanguinotransfusión.
- Es útil en los cuadros de hipovolemia, después de emplear soluciones cristaloides y coloides. Este es un tema controversial debido a la relación costos y beneficios en comparación con otras opciones terapéuticas, aun cuando se reconocen sus beneficios.
- Es un medio para tratar el *shock* séptico durante la resucitación con fluidos.
- En el tratamiento del paciente con síndrome nefrótico.
- Cuando hay necesidad de reposición en un paciente con quemaduras o grandes intervenciones quirúrgicas.
- En el paciente diabético con nefropatía terminal o en los individuos anéfrico hipertensos con requerimiento de hemodiálisis.

Indicaciones de inmunoglobulinas

- Para tratar las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Para la neutralización de los síntomas al inicio de algunas enfermedades infecciosas como el sarampión y la rubéola.
- Es un método de profilaxis durante el periodo de incubación de la hepatitis A y el sarampión.
- Es útil como terapia de reemplazo en los estados con déficit de síntesis de anticuerpos, agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita o en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos.
- Si hay necesidad de complementar tratamientos antiinfecciosos.

¹ También denominada ictericia nuclear o encefalopatía neonatal bilirrubínica.

- Ante la ocurrencia de mordeduras graves o heridas (cabeza, cuello y dedos), ocasionadas por perros o animales salvajes se ha administrado la inmunoglobulina antirrábica humana.
- En el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, se emplea la inmunoglobulina humana intravenosa (intacglobín).
- Para tratar las enfermedades autoinmunes.
- Según la opinión de expertos la inmunoglobulina humana intravenosa o intacglobín se emplea para tratar la enfermedad de Kawasaki².
- Se han demostrado beneficios con el tratamiento con intacglobín en la trombocitopenia inmune primaria.
- El intacglobín es útil en la profilaxis de infecciones en pacientes con trasplante de médula ósea.
- Los niños con VIH, que tienen infecciones bacterianas recurrentes, pueden beneficiarse con el intacglobín.
- El intacglobín se ha administrado con éxito en pacientes con infecciones bacterianas sistémicas graves y complicaciones séptico-tóxicas, como adyuvante a la antibioticoterapia.
- El tratamiento con inmunoglobulina anti-Rh o anti-D se ha empleado en pacientes con incompatibilidad (Rh D) materno-fetal.
- La inmunoglobulina antiRh o antiD se ha usado para tratar el aborto de feto Rh positivo u otro evento sensibilizante.
- Se debe administrar inmunoglobulina antiRh o antiD en mujeres Rh negativas que han sido transfundidas con sangre Rh positiva.

Acciones antes, durante y después de una transfusión de sangre

- Antes de la transfusión de sangre:
 - Asegurar los principios de la donación de sangre.
 - No obviar nada en el proceso de selección y compromiso de los donantes.
 - Garantizar la organización y buen funcionamiento del banco de sangre y el hospital.
 - Realizar las pruebas pretransfusionales para establecer la compatibilidad donante-receptor.
 - Ser juiciosos en la indicación y considerar otras alternativas.
- Durante la transfusión de sangre:
 - Detener la transfusión ante una reacción adversa.
 - Garantizar las condiciones para la urgencia por transfusión, incluidas la valoración y la atención de las complicaciones inmediatas.
 - Notificar y estudiar las reacciones adversas.
 - Asegurar correctamente, con sumo cuidado, el acto transfusional.
 - Observar con cuidado y de forma continua al paciente que se transfunde.
 - Tomar los signos vitales del paciente periódicamente, según su enfermedad.
 - Documentar en la Historia Clínica del paciente todo el proceso de la transfusión.
- Después de la transfusión de sangre:
 - Determinar los resultados de la transfusión.
 - Evaluar las irregularidades registradas durante la transfusión.
 - Ofrecer el seguimiento clínico de cada paciente transfundido.
 - Advertir y vigilar la ocurrencia de reacciones tardías.
 - Atender con urgencia las complicaciones detectadas.

² También denominada síndrome mucocutáneo ganglionar o síndrome linfomucocutáneo.

- Estudiar y notificar las reacciones posteriores a las transfusiones.
- Considerar la susceptibilidad a las infecciones y otros problemas que pueda presentar el paciente.

Esencialidades de las infecciones por sangre

No se puede desconocer el peligro que representa una transfusión, ya que la sangre contaminada puede causar en el paciente transfundido infecciones bacterianas, parasitarias, virales y por priones. Pero el riesgo de las infecciones por transfusión de sangre se puede reducir si se cumplen las buenas prácticas, o sea, ser consecuentes con la práctica científica de la Medicina transfusional. En la actualidad existen métodos para detectar infecciones en la sangre del donante.

Las infecciones más relevantes son los virus causantes de Sida (VIH-1 y VIH-2), las hepatitis (sobre todo la C), el citomegalovirus, los retrovirus I y II, y el virus de la sífilis (*Treponema pallidum*, VDRL). Otras enfermedades de transmisión por la sangre tienen elevada prevalencia en determinadas regiones, como las parasitosis causantes de la enfermedad de Chagas y el paludismo. También se han notificado nuevos agentes infectantes como el virus del oeste del Nilo y el virus del SARS. Asimismo, se deben considerar otras afecciones como la enfermedad de las vacas locas (de Creutzfeldt-Jakob), ocasionada por priones. Las infecciones por la sangre ocasionan reacciones posteriores a las transfusiones, inmediatas y tardías. Las reacciones sépticas inmediatas se originan por la contaminación bacteriana de los componentes, y el médico debe saber que la sepsis bacteriana postransfusional puede causar la muerte del paciente transfundido.

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que las infecciones no son detectables en el llamado “periodo ventana”, por lo que es fundamental cumplir con requisitos esenciales antes de administrar una transfusión. Entre las medidas que se deben tomar están las siguientes:

- Es fundamental la correcta selección del donante y la pesquisa de las infecciones en la sangre.
- Debe evitarse la contaminación de la sangre durante el procesamiento.
- Debe asegurarse la calidad de los reactivos y equipos para evitar errores.
- La pesquisa de las infecciones consiste esencialmente en la detección de antígeno y anticuerpo.
- Se garantizará el control de la calidad y la trazabilidad, que resultan imprescindibles para prevenir la transmisión de infecciones.
- La detección de marcadores serológicos de infecciones tiene hoy gran significación.
- Recientemente se introdujeron ensayos para la detección de ácidos nucleicos (NAT).
- La autodonación es una alternativa razonable en determinadas situaciones clínicas.

Esencialidades en relación con las transfusiones

Una transfusión es un trasplante que siempre debe dirigirse a un problema clínico, por ello se deben tomar en consideración las condiciones clínicas del paciente, más que los análisis de laboratorio y, por tanto, nunca se debe valorar a la ligera la transfusión de un componente sanguíneo.

Las principales indicaciones de una transfusión son la pérdida de sangre, la anemia profunda, trombocitopenia y coagulopatía; cada indicación debe razonarse muy bien.

Cuando se va a transfundir, debe existir un aseguramiento integral de la práctica transfusional; solo se transfundirá el componente apropiado, y se optimizará su empleo mediante el fraccionamiento de la sangre. En determinados pacientes y circunstancias clínicas una alternativa viable es la transfusión de sangre autóloga.

Se deben prevenir errores en la determinación de la compatibilidad donante-receptor. El sistema ABO, de conjunto con el Rh y otros antígenos, tiene una importancia capital para asegurar las transfusiones. No se transfundirán productos sin irradiar a los enfermos inmunodeprimidos, que son susceptibles a la enfermedad de injerto contra huésped. Por último, es vital observar atentamente a los pacientes por la posibilidad de reacciones transfusionales.

Esencialidades de la hemoféresis

La hemoféresis consiste en sustraer sangre a un individuo, sano o enfermo, para la separación de los componentes del fluido, se retiene una porción (plasma, leucocitos, plaquetas, etc.) y se devuelve el resto al donante. Existen diferentes sistemas de aféresis y de procesadores celulares que permiten la obtención selectiva de alguno de los componentes de la sangre. Esta separación da nombre a los distintos tipos de transfusiones de acuerdo con el tipo de componente transfundido: eritroféresis (separación del eritrocitos y retorno de las células), plaquetoféresis (separación del plaquetas y retorno de las células), plasmáfesis (separación del plasma y retorno de las células) y leucoféresis (separación de leucocitos, generalmente granulocitos, y retorno de eritrocitos y del plasma).

Eritroféresis. Por lo general suele recolectarse el equivalente a dos unidades de eritrocitos, principalmente del grupo O. La indicación más frecuente de eritroféresis es la donación para transfusión; también se administra a los pacientes con drepanocitosis, cuando existe riesgo para su vida.

Plaquetoféresis. El recambio plasmático (plasmáfesis) se realiza con el propósito de remover anticuerpos, inmunocomplejos, mediadores inflamatorios o sustancias que están en exceso. Es muy frecuente la donación de plaquetas para transfusión, que equivale al menos a seis concentrados. El recuento plaquetario del receptor de plaquetas donadas mediante plaquetoféresis se incrementa al menos en 30 000/ μ L con cada transfusión; aunque es preciso considerar que el 30 % es atrapado en el bazo. También es eficaz en pacientes con trombocitopenia esencial, para evitar fenómenos hemorrágicos o trombóticos en recuentos muy elevados.

Leucoféresis. Se indica leucoféresis en leucemias mieloides crónicas o leucemias linfoides crónicas si las cifras de leucocitos son muy elevadas, existe leucostasis u organomegalia (esplenomegalia) por leucocitosis. Puede ser granulocitoféresis o linfocitoféresis. La obtención de células progenitoras de sangre periférica está indicada para el trasplante a un receptor debidamente preparados.

Entre las posibles complicaciones de la hemoféresis están la hipercalcemia (parestias peribucales) por la entrada de citrato de sodio (anticoagulante) a la circulación; hemorragia y trombosis en el sitio de acceso vascular; hemólisis mecánica; hipotensión; edemas, cuando no se repone de manera adecuada la albúmina; urticaria y reacción anafiláctica a proteínas plasmáticas, cuando se restituye con plasma fresco congelado. Se reportan mialgias, artralgias, cefalea y síndrome semejante a un cuadro gripal en los donadores de células progenitoras de la sangre periférica, por el empleo del factor estimulante de colonias granulocíticas.

Plasmáfesis. Como se explicó antes, este procedimiento permite remover anticuerpos, inmunocomplejos, mediadores inflamatorios y variadas sustancias en exceso, recambiar el plasma o agregar sustancias benéficas. Mediante solución salina se repone el 50 % del primer recambio plasmático. Solo en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (deficiencia de la enzima metaloproteasa ADAMTS 13) se usa plasma fresco congelado; en el resto se repone el volumen plasmático con albúmina humana al 5 %. El objetivo del reemplazo es restaurar las proteínas y mantener el volumen intravascular.

El acceso vascular para obtener el plasma comprende la vena antecubital, el catéter venoso central en la subclavia, yugular o femoral, así como fístula arteriovenosa o *shunt* arteriovenoso.

La primera enfermedad tratada de manera eficaz con la plasmaféresis fue la macroglobulinemia de Waldenstrom. Hoy son varias las indicaciones, como tratamiento estándar, aceptable, no obligatorio, o como tratamiento de sostén (glomerulonefritis rápidamente progresiva, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática [PTI] artritis reumatoide, macroglobulinemia de Waldenstrom e inhibidores). Las indicaciones comprenden la púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura postransfusional, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatías por IgG o IgA, necesidad de citaféresis (policitemia vera, eritrocitosis, hiperleucocitosis, trombocitosis, drepanocitosis), púrpura trombocitopénica idiopática, macroglobulinemia de Waldenstrom, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, inhibidores de los factores de la coagulación, entre otras afecciones. Asimismo, la reposición de volumen sirve para prevenir el llamado “síndrome de desequilibrio”.

La plasmaféresis suele aumentar los neutrófilos y disminuir la hemoglobina, plaquetas, factores de la coagulación, proteínas y complemento. Mediante este procedimiento pueden eliminarse los autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina de la placa mioneural, en la miastenia grave.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan manifestaciones multiorgánicas y agudas, este procedimiento permite remover los inmunocomplejos y autoanticuerpos, su consecuente mejoría.

En la púrpura trombocitopénica trombótica resulta útil el tratamiento con plasmaféresis intensiva, reponiendo con plasma fresco congelado para aportar la enzima ADAMTS 13 (metaloproteasa del FvW), cuya deficiencia mediada por autoanticuerpos explica la mayoría de los casos adquiridos con púrpura trombocitopénica trombótica.

Como en toda transfusión, existe el riesgo de complicaciones como el síndrome vasovagal. Es muy importante el uso de albúmina para el reemplazo de volumen en la mayoría de los casos, con lo que se evita el riesgo de enfermedades adquiridas por transfusión. Otras complicaciones son la toxicidad por citrato, la reacción hemolítica transfusional, la hemólisis crónica, las reacciones alérgicas al plasma, la anafilaxia y la hipoproteinemia.

Reacciones postransfusionales

La transfusión de sangre y sus componentes es un procedimiento terapéutico de uso frecuente en casi todas las especialidades médicas; sin embargo, esta práctica tiene la posibilidad de provocar diversas reacciones no deseables, que pueden ser causadas por componentes celulares o no de la sangre, anticoagulantes o aditivos incorporados a esta, iatrogenia en el procedimiento transfusional o la transmisión de enfermedades del donante al receptor.

Las reacciones postransfusionales son los diferentes efectos adversos provocados o inducidos por una transfusión de sangre o sus componentes en el receptor, y pueden ser ligeros, como el rubor y la febrícula, o graves como la coagulación intravascular diseminada, el fallo renal agudo y la muerte.

Para facilitar su estudio, las reacciones postransfusionales se pueden clasificar en inmediatas y tardías de acuerdo con el momento de aparición de los síntomas y signos, e inmunológicas y no inmunológicas según los mecanismos fisiopatogénicos que intervienen en su producción.

De esta forma las reacciones postransfusionales se consideran inmediatas si ocurren durante el acto de transfusión u horas después; y *tardías* si ocurren días, semanas o meses después del acto transfusional.

Se define como reacción postransfusional inmunitaria a la reacción en cuya fisiopatogenia interviene la generación de una respuesta inmune de tipo humoral, celular o ambas, dirigida con-

tra elementos constituyentes de la sangre; y la no inmunitaria, la reacción en cuya fisiopatogenia no intervienen los mecanismos de respuesta inmune.

Clasificación de las reacciones transfusionales

- Reacciones postransfusionales inmediatas inmunitarias:
 - Reacción transfusional hemolítica inmediata.
 - Reacción febril no hemolítica.
 - Atopia.
 - Anafilaxia.
 - Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión.
- Reacciones postransfusionales tardías de tipo inmunitario:
 - Reacción transfusional hemolítica retardada.
 - Reacción de injerto contra hùesped.
 - Pùrpura postransfusional.
 - Aloinmunización.
- Reacciones postransfusionales inmediatas no inmunitarias:
 - Hemólisis no inmunitaria.
 - Sobrecarga de volumen.
 - Sobrecarga de citratos.
 - Sobrecarga de potasio.
 - Transfusión de sangre infectada.
 - Efecto de sustancias vasoactivas.
 - Reacción secundaria de pirógenos bacterianos y endógenos.
 - Hipotermia.
 - Flebitis.
 - Transfusión de materias extrañas, aire, agregados, fragmentos de piel y plàsticos, sustancias tóxicas de bolsas plàsticas.
- Reacciones tardías no inmunitarias:
 - Hemosiderosis.
 - Infecciones transmitidas por la sangre.

Se describen las reacciones postransfusionales más importantes para la práctica médica de los facultativos, relacionadas con la indicación de hemoderivados y componentes sanguíneos para facilitar el diagnóstico, la conducta que se debe seguir y la profilaxis de estas reacciones.

Reacción transfusional hemolítica inmediata

Ocurre cuando se transfunden eritrocitos incompatibles a un paciente que tiene concentraciones séricas significativas de anticuerpos (Ac), dirigidos contra antígenos (Ag) presentes en los eritrocitos transfundidos; la destrucción eritrocitaria comienza durante el acto transfusional. La causa más común de esta reacción es la transfusión de sangre ABO incompatible.

Patogenia

Con la entrada al receptor de antígenos eritrocitarios para los cuales él posee anticuerpos ocurre una reacción Ag-Ac inmediata, seguida de una rápida destrucción de hematíes incompatibles.

En el caso de los anticuerpos fijadores de complemento, como los dirigidos contra los antígenos eritrocitarios A, B, PP, PK y VcL, la reacción Ag-Ac es seguida de la activación de la vía clásica del complemento hasta la formación del complejo C8-9, que causa la ruptura de la membrana del hematíe dentro del vaso sanguíneo (hemólisis intravascular). Con la activación del sistema complemento se liberan sustancias vasoactivas (C3a; C5a) que provocan contracción de la musculatura lisa e interactúan con los mastocitos, e inducen la liberación de histamina, y por todos estos mecanismos hipotensión y *shock*.

La coagulación intravascular diseminada que se manifiesta, se debe presumiblemente a los factores tromboplásticos del sistema eritrocitario. La combinación de coagulación intravascular diseminada e hipotensión puede resultar en fallo renal agudo por necrosis tubular.

Otros anticuerpos como los dirigidos contra los antígenos del sistema RH, Kell Duffy, Lewis y Kidd, que no activan el complemento o lo activan solo hasta C3, provocan la destrucción de los hematíes, ya que median la reacción de ellos con el sistema fagocítico mononuclear (SFM); la destrucción ocurre entonces por fagocitosis o lisis por monocitos (hemólisis extravascular). En este tipo de destrucción es más frecuente la presencia de bilirrubina en plasma, orina y heces fecales, aunque puede observarse también un aumento de la hemoglobina plasmática. La oliguria asociada a este tipo de hemólisis es inusual.

La causa más frecuente de reacción transfusional hemolítica inmediata (RTHI) son los errores técnicos en la identificación del receptor o la unidad de sangre a transfundir.

Los anticuerpos responsables de este tipo de reacción en orden de frecuencia son los dirigidos contra los antígenos A, B, D, C, E, K, Fya, kja. Conocer los antígenos del receptor ayuda a determinar la especificidad del anticuerpo.

Con menos frecuencia, la reacción transfusional hemolítica inmediata puede deberse a la destrucción de los hematíes del donante por anticuerpos adquiridos pasivamente por el paciente a través de una transfusión anterior o terapia con gammaglobulina antiD.

Características clínicas, fisiológicas y de laboratorio

Los síntomas suelen iniciarse entre 1 y 1,5 min después de iniciada la transfusión, con dificultad para respirar, sensación de dolor esternal, molestias abdominales que pueden acompañarse de vómitos, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, eritema facial, ictericia, signos de hipotensión y *shock*.

En pacientes anestesiados, los únicos signos pueden ser una hipotensión incontrolable o un sangrado excesivo en el sitio quirúrgico; si tienen catéter vesical puede apreciarse hemoglobinuria. Las complicaciones más graves son la hipotensión severa y el *shock*.

Para hacer el diagnóstico serológico de la reacción transfusional hemolítica inmediata deben realizarse los estudios siguientes:

- Repetir el examen para precisar los grupos sanguíneos ABO y Rh del donante y el receptor, para detectar posibles incompatibilidades. Si no se evidencian errores en estos grupos deben realizarse otros estudios.
- Detección de anticuerpos en el suero o eluido de los eritrocitos del factor R, que enfrentan a eritrocitos de pesquisa (prueba de Coombs indirecta); en caso de ser positiva la pesquisa, se determinará la especificidad del anticuerpo que enfrenta el suero o eluido a todas las células del panel eritrocitario.
- Prueba de antiglobulina directa. Para detectar la presencia de anticuerpos en la superficie de los hematíes transfundidos circulantes en el factor R. En la mayoría de los casos de reacción transfusional hemolítica inmediata, es positiva; sin embargo, en episodios de hemólisis intravascular o aclaramiento extravascular muy rápido puede no existir un número suficiente de células incompatibles circulando y, por tanto, se observa una prueba de antiglobulina directa

negativa. Si la prueba de antiglobulina directa es positiva debe corroborarse si también lo era en la muestra pretransfusional.

- Repetir la prueba cruzada de compatibilidad con las muestras pre- y postransfusionales. Por lo general ambos son incompatibles, lo que confirma un error técnico en la selección de la sangre.
- Si las pruebas anteriores no arrojan datos concluyentes, debe determinarse si existen anticuerpos en el suero del donante dirigidos contra antígenos eritrocitarios del factor R, fundamentalmente de especificidad antiRh.
- En algunos casos poco frecuentes pueden detectarse anticuerpos circulantes en el factor R provenientes de otro donante, cuya sangre fue transfundida antes.

Las pruebas de laboratorio general deben estar encaminadas a la búsqueda de signos de hemólisis como:

- Inspección visual. Una hemoglobinemias de 20 a 25 mg% le da al plasma un aspecto rosado; con cifras mayores que 100 mg%, este adquiere un color rojo brillante.
- Determinación de hemoglobina plasmática.
- Determinación en el plasma de bilirrubina indirecta, haptoglobina y hemopexina.
- LDH aumentada, sobre todo en pacientes con hemólisis intravascular.
- Determinación en orina de hemoglobina libre, urobilinógeno, hemosiderina y metahemoglobina.

Conducta que se debe seguir ante una reacción transfusional hemolítica inmediata

- La gravedad de la reacción es proporcional a la cantidad de hematíes transfundidos, ante la sospecha de esta reacción, la primera medida debe ser detener la transfusión.
- Investigar la causa a través de los estudios serológicos y de laboratorio; cualquier evidencia de hemólisis es suficiente para iniciar el tratamiento.
- Mantener el volumen intravascular y la presión arterial con la infusión de cristaloides y coloides. *Hay que recordar que el shock es una importante causa de muerte.*
- Si es necesario transfundir, debe seleccionarse sangre carente del antígeno contra el cual está dirigido el anticuerpo circulante.
- Imponer tratamiento de la amenaza o del fallo renal establecido, que se puede dividir en tratamiento inmediato, del periodo de oliguria y del periodo de diuresis.
 - Tratamiento inmediato: se debe propiciar un flujo renal adecuado con la infusión de cristaloides y coloides, así como el uso de dopamina y diuréticos.
 - Tratamiento del periodo de oliguria: solo se deben infundir los líquidos que el paciente sea capaz de excretar, no infundir electrólitos, monitorear al paciente por electrocardiograma, controlar la concentración de potasio y en caso de hiperpotasemia administrar dextrosa al 5 % e insulina. Si aparece daño cardiaco por hiperpotasemia, debe suministrarse cloruro de calcio. Si existe acidosis metabólica debe administrarse bicarbonato de sodio. Se determinarán diariamente las cifras de urea y creatinina. Si las medidas anteriores no son eficaces, deben adoptarse intervenciones activas como hemofiltración, diálisis peritoneal o hemodiálisis.
 - Tratamiento del periodo de diuresis: se deben reponer las pérdidas urinarias de H₂O y electrólitos (balance hidroelectrolítico y equilibrio ácido-base), y en la dieta se deben administrar cantidades limitadas de proteínas hasta que la concentración de urea sea menor que 20 mmol/L. Otros tratamientos alternativos comprenden la plasmaféresis y la exanguinotransfusión.

Profilaxis

Esta reacción es prevenible si se realiza buen aseguramiento administrativo y técnico de la transfusión sanguínea, que comprende adecuada recolección de la muestra e identificación del paciente y la sangre a transfundir, así como el desarrollo eficiente de los métodos de compatibilización de la sangre.

Reacción febril no hemolítica

Es una reacción de fiebre, generalmente asociada a escalofríos, que aparece durante o poco después de una transfusión. Es la reacción postransfusional más frecuente.

Patogenia

Se debe a la presencia de anticuerpos contra leucocitos y plaquetas en pacientes que se han aloimmunizado previamente con estos elementos sanguíneos mediante las transfusiones o los embarazos. Estos anticuerpos reaccionan con los leucocitos y plaquetas presentes en la unidad de sangre transfundida. La reacción puede aparecer con la infusión de $1,5 \times 10^9$ leucocitos.

En estas reacciones pueden intervenir anticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema principal de histocompatibilidad o HLA de clase I o contra antígenos específicos de leucocitos (fundamentalmente de granulocitos). Estos anticuerpos son capaces de fijar el complemento.

La activación del sistema complemento provoca degranulación y destrucción de células, con la subsiguiente liberación de pirógenos endógenos que estimulan la síntesis de prostaglandinas y la liberación de serotonina, la cual explica la aparición de fiebre.

Características clínicas, serológicas y de laboratorio

Los pacientes con esta reacción presentan rubor facial y fiebre, cuyo ascenso se relaciona con el número de leucocitos transfundidos, acompañada de escalofríos, los que pueden preceder la fiebre, incluso en horas. En el pico de la reacción puede haber cefalea y náuseas; en los niños suele aparecer como un cuadro febril asociado a rechazo de los alimentos, palidez y frialdad de la piel.

Los anticuerpos contra leucocitos pueden detectarse por la técnica de leucoaglutinación e inmunofluorescencia. La teoría de la microlinfocitotoxicidad es útil para la detección de anticuerpos contra antígenos del sistema HLA. Los anticuerpos antiplaquetarios, por su parte, pueden detectarse por la técnica de inmunofluorescencia indirecta; sin embargo, es poco frecuente el empleo de estas técnicas para tales fines.

Conducta ante una reacción febril

Debe detenerse la transfusión en cuestión, hidratar al paciente y emplear antipiréticos como la aspirina o el acetaminofén.

Profilaxis

En pacientes con antecedentes de este tipo de reacción debe evitarse la infusión de leucocitos y plaquetas, y emplear concentrados de eritrocitos desleucocitados, ya sea por remoción de la capa leucoplaquetaria, por centrifugación diferencial, por lavados con solución salina fisiológica o por el uso de filtros para leucocitos.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión

Es una reacción postransfusional poco frecuente, pero grave y potencialmente fatal, que se caracteriza por distrés respiratorio agudo, con infiltración pulmonar provocada por la presencia de anticuerpos contra leucocitos.

Patogenia

La reacción ocurre debido a la presencia de anticuerpos en el donante contra leucocitos del receptor, y en ocasiones por anticuerpos del receptor contra leucocitos del donante. Debido a la reacción antígeno-anticuerpo se activa el sistema complemento y se produce C_5a , que induce la agregación de los leucocitos. Los anticuerpos son fundamentalmente anti-HLA.

Los agregados leucocitarios en la microcirculación pulmonar bloquean el flujo capilar. El daño endotelial, con la subsiguiente disminución de la perfusión, causa edema pulmonar, hipoxia y distrés respiratorio.

Características clínicas, serológicas y de laboratorio

Esta reacción se caracteriza por la presencia de escalofríos, fiebre, tos no productiva, disnea e hipotensión.

En la radiografía de tórax se observan nódulos pulmonares en las regiones parahiliares e infiltrado en las bases pulmonares sin aumento del área cardíaca o signos de estasis.

En el suero del (receptor) o del (donante), según el caso, se detectan anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios.

Conducta que se debe seguir

Ante los síntomas y signos de la reacción:

- Detener inmediatamente la transfusión.
- Adoptar las medidas sintomáticas para mejorar el distrés respiratorio, tales como la administración de oxígeno, ventilación a presión positiva y suministrar diuréticos en altas dosis.
- Administrar esteroides para inhibir la agregación leucocitaria inducida por C_5a y bloquear la producción de radicales oxigenados tóxicos: metilprednisona a 30 mg/kg cada 6 h durante 48 h.

Profilaxis

La profilaxis de esta reacción es semejante a la de la reacción febril no hemolítica; además, debe investigarse la presencia de leucoglutininas en los donantes de sangre, y rechazar como tales a los que presenten elevados títulos de estos anticuerpos.

Atopia (urticaria)

Es la reacción postransfusional más frecuente después de la reacción febril, y consiste en un *rash* máculopapuloso, acompañado de prurito, que se presenta durante el acto transfusional o un poco después.

Patogenia

La reacción de atopia puede ocurrir por dos mecanismos básicos:

- La presencia de anticuerpos en el suero del receptor dirigidos contra los productos solubles en el plasma del donante; por lo general se observa en pacientes alérgicos y ocurre casi siempre después de la transfusión de sangre total o plasma.
- La transferencia pasiva de anticuerpos de tipo IgE de un donante alérgico al receptor. La IgE se une a los receptores para el fragmento Fc de las Igs de mastocitos y basófilos en contacto con el antígeno, y producen la degranulación de estas células y la liberación de sustancias vasoactivas responsables del cuadro sintomático.

Características clínicas

El cuadro clínico está dado fundamentalmente por la presencia de urticaria y prurito, aunque pueden asociarse otros síntomas como coriza y un cuadro asmático.

Conducta que se debe seguir

Durante esta reacción no es imprescindible detener la transfusión si el cuadro sintomático no es grave; pero si fuese necesario, se debe:

- Hidratar al paciente.
- Administrar antihistamínicos.
- Reponer la transfusión a goteo lento con adecuado monitoreo del paciente.
- Si la sintomatología es muy intensa, deben administrarse esteroides.

Profilaxis

A los pacientes que tienen antecedentes de este tipo de reacción deben administrarse concentrados de eritrocitos lavados, para evitar la infusión de productos solubles del plasma y administrar antihistamínicos por vía oral o parenteral antes del acto transfusional.

En casos de cuadros de atopia graves y repetitivos deben administrarse esteroides profilácticamente antes de la transfusión.

Reacción anafiláctica

Los pacientes que presentan deficiencia congénita o adquirida de IgA pueden producir anticuerpos contra esta Ig y presentar un cuadro clínico de anafilaxia secundaria a la exposición de esta proteína durante la transfusión de sangre o sus componentes.

Patogenia

Los anticuerpos anti-IgA presentes en el receptor pueden ser de amplia especificidad o de especificidad limitada. Los primeros son anticuerpos potentes, de elevado título, que reaccionan contra cualquier subclase de IgA y suelen causar el cuadro de *shock* anafiláctico después de la infusión de volúmenes tan pequeños como 10 mL de plasma. Los de especificidad limitada están dirigidos casi siempre contra determinada subclase de IgA, son menos potentes y causan síntomas menos graves.

Los anticuerpos anti-IgA activan la cascada del complemento y producen C_{3a} y C_{5a}, que provocan la degranulación de los mastocitos y liberación de histamina; esta última a su vez, estimula la producción de sustancias de reacción lenta de anafilaxia y de factor quimiotáctico para los eosinó-

filos, los que actúan causando un aumento de la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso, y subsecuentemente, edema, colapso vascular y *shock*, con distrés respiratorio o sin este.

Características clínicas y de laboratorio

- Esta reacción es poco frecuente (1:20 000).
- El cuadro clínico comienza en el propio acto transfusional; aparecen signos de *shock* anafiláctico como rubor facial, disnea, edema laríngeo, dolor subesternal, hipotensión, colapso e incluso la muerte. Pueden existir formas clínicas más moderadas (urticaria o rubor). La gravedad de la reacción aumenta con el número de transfusiones.
- En el suero del receptor pueden detectarse anticuerpos dirigidos contra IgA.

Conducta que se debe seguir

La anafilaxia es un cuadro grave que puede ser letal, por lo que deben adoptarse medidas inmediatas como:

- Detener la transfusión.
- Administrar hidratación parenteral.
- Administrar epinefrina en dilución 1:1 000, en dosis de 0,5 mL subcutáneos, a intervalos de 3 min.

La epinefrina bloquea la síntesis y liberación de los moduladores solubles. También puede administrarse dopamina, si se desarrolla hipotensión intratable: 0,1 mL de epinefrina en solución 1:1 000 en 10 mL de solución salina fisiológica por vía intravenosa durante 5 min.

Si se manifiestan signos de hipoxia puede ser necesaria la administración de oxígeno y la práctica de traqueostomía.

Profilaxis

La prevención idónea se lograría transfundiendo a estos pacientes con sangre de donantes con deficiencia de IgA, la cual obviamente, es difícil de obtener.

La administración de concentrado de eritrocitos lavados o congelados y desgllicerolizados puede evitar la reacción por la remoción de IgA a través de los lavados.

Reacción transfusional hemolítica retardada

La reacción transfusional hemolítica retardada (RTHR) es una reacción hemolítica provocada por la transfusión de hematíes incompatibles en un paciente que ya se ha sensibilizado contra los antígenos presentes en dichos hematíes, pero en quien la concentración sérica de anticuerpos es muy baja en el momento de la transfusión, por lo que la reacción se desarrolla a menudo entre 5 y 7 días después de la transfusión.

Patogenia

El paciente en estos casos se inmunizó previamente al antígeno eritrocitario por la vía de una transfusión o un embarazo. Al ponerse en contacto de nuevo con el antígeno desarrolla una respuesta inmunitaria secundaria o amnésica, por lo que pocos días después hay un aumento rápido de la concentración de anticuerpos y una rápida destrucción de los hematíes transfundidos.

Los signos de hemólisis aparecen casi siempre entre los 4 y 7 días después de la transfusión, con pico entre los 10 y 14 días.

Las especificidades del anticuerpo varían, las más frecuentes por orden son las dirigidas contra los antígenos de los sistemas Rh, JK, Fy, Kell, MNSs y otros (A, B, U, Ce, Lu^b, Di^b, Do^b Co^b). En raras ocasiones se pueden observar AloAcs fríos, antiA, AntiP1 y antiM.

La destrucción eritrocitaria es por lo general extravascular.

Características clínicas, serológicas y de laboratorio

Los signos más frecuentes son descenso de la hemoglobina y la fiebre, además, puede presentarse ictericia. La hemoglobinuria no es común y el fallo renal se observa con poca frecuencia debido a anticuerpos antiU y antiJk^b.

Pueden existir formas subclínicas donde no se observan signos de destrucción de hematíes, pero se detectan anticuerpos circulantes.

Se ha descrito elevada incidencia de reacción transfusional hemolítica retardada en pacientes con anemia drepanocítica después de una exsanguinotransfusión parcial.

La evidencia de muerte por RTHR en pacientes, es poco conocida debido a lo tardío de la reacción y por tratarse casi siempre de pacientes con un estado de salud muy comprometido.

En el hemograma suele observarse anemia y reticulocitosis, en ocasiones, la lámina puede confundirse con la de una anemia hemolítica autoinmune.

La prueba de antiglobulina directa es positiva pocos días después de la transfusión, y continúa así mientras persisten los hematíes transfundidos en la circulación del receptor mediante la pesquisa de anticuerpos en el suero del receptor, o en el eluido de sus hematíes puede detectarse el anticuerpo antieritrocitario.

Otros hallazgos de laboratorio lo constituyen la disminución del hematócrito, el aumento de la bilirrubina indirecta y el consumo de haptoglobina, así como la LDH aumentada.

Conducta que se debe seguir

El tratamiento es sintomático, aunque con frecuencia no se requiere tratamiento debido a que la destrucción inmune de los hematíes ocurre de forma gradual.

Profilaxis

La prevención de la RTHR es compleja. Un cuidadoso aseguramiento pretransfusional, con el empleo de técnicas de alta sensibilidad, puede detectar reacciones por anticuerpos débiles.

Es importante que el servicio de transfusiones controle a los pacientes aloimmunizados.

Reacción de injerto contra huésped

Cuando en una unidad de sangre o en sus componentes transfundidos a un receptor inmunodeficiente o inmunodeprimido están presentes linfocitos inmunocompetentes del donante, estos se pueden injertar y multiplicar en el receptor. Más tarde, estos reaccionan con los tejidos del huésped y provocan una reacción de injerto contra huésped.

Patogenia

Los linfocitos T alogénicos inmunocompetentes injertados no son rechazados por el huésped inmunodeficiente, lo que permite la proliferación de estos y su reacción contra los tejidos del huésped.

Características clínicas y de laboratorio

La reacción de injerto contra huésped ocurre entre los 4 y 30 días después de la transfusión de sangre total, concentrado de eritrocitos, plaquetas o leucocitos y plasma. Puede causar fie-

bre, *rash* cutáneo caracterizado por eritema central y erupción máculo-papular que se extiende a las extremidades; esta puede progresar a eritroderma generalizado y formación de bulas. Son frecuentes los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas líquidas o sanguinolentas.

La reacción de injerto contra huésped se observa fundamentalmente en niños con inmunodeficiencia combinada severa, receptores de trasplante de médula ósea y fetos que reciben transfusión intrauterina; pero puede observarse también en pacientes con altas dosis de quimioterápicos, como en los tratamientos de neoplasias.

Conducta que se debe seguir

El cuadro debe tratarse con el empleo de inmunosupresores como el methotrexato, esteroides, y la globulina antitímocítica.

Profilaxis

La reacción de injerto contra huésped puede prevenirse irradiando los productos sanguíneos a administrar en pacientes inmunodeficientes e inmunosuprimidos.

Púrpura postransfusional

Cuadro clínico caracterizado por una profunda trombocitopenia y sangrado, producidos una semana después de la transfusión de componentes sanguíneos que contengan plaquetas, en pacientes que tienen aloanticuerpos antiplaquetarios.

Patogenia

Este cuadro aparece por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de plaquetas, en pacientes aloinmunizados previamente por embarazos o transfusiones sanguíneas. Estos anticuerpos casi siempre son de clase IgG o combinaciones de IgG con IgM, en la mayoría activadores del complemento.

El anticuerpo suele desaparecer en un mes; pero se han descrito casos con anticuerpos circulantes a los 12-18 meses después de la transfusión.

En la púrpura transfusional no solo hay destrucción de las plaquetas alogénicas, también de las autólogas por el mecanismo denominado "lisis del espectador", el que ocurre cuando los inmunocomplejos plaquetas-anticuerpos antiplaquetarios se adhieren a la superficie de las plaquetas autólogas, y provocan su destrucción a través de la fijación del complemento; otra posible explicación a esta destrucción de plaquetas autólogas puede ser la formación de autoanticuerpos como consecuencia de la respuesta secundaria al aloanticuerpo.

Características clínicas, serológicas y de laboratorio

Los síntomas y signos más frecuentes son disnea, trombocitopenia grave ($<10 \times 10^9/L$ de plaquetas) y la presencia de signos hemorrágicos (petequias, equimosis, hematomas, sangrado gastrointestinal y gingivorragia). En ocasiones puede observarse granulocitopenia.

El diagnóstico serológico se hace con la detección de aloanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de plaquetas, fundamentalmente HPA-1a.

Conducta que se debe seguir

Ante una reacción de púrpura postransfusional, se debe detener la transfusión e instaurar un tratamiento sintomático, y evitar la transfusión de plaquetas, ya que ha ocurrido la destrucción inmunitaria de estas.

Profilaxis

En pacientes con antecedentes de haber presentado esta reacción solo deben administrarse plaquetas negativas para el antígeno específico, contra el cual está dirigido el anticuerpo del receptor.

Aloinmunización

La aloinmunización es siempre un riesgo potencial de cualquier transfusión de sangre y sus componentes, ya que a través de esta penetran al organismo del receptor antígenos de eritrocitos, plaquetas, leucocitos y factores solubles del plasma, que pueden sensibilizarlo e inducir la producción de anticuerpos contra estos, lo cual puede complicar la posterior terapia transfusional de estos pacientes.

Alternativas de la transfusión de sangre alogénica

Alternativas no farmacológicas

La donación preoperatoria de sangre autóloga estaría indicada a:

- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos selectivos en los que el riesgo de transfusión es superior al 30-50 %, y en pacientes con dificultades para encontrar sangre alogénica compatible y que se niegan a recibir transfusión.
- Terapia transfusional restrictiva en pacientes no sangrantes.
- En la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides o coloides para mantener normovolemia (hemodilución aguda normovolémica).
- Recuperación perioperatoria de sangre autóloga (intraoperatoria y posoperatoria).

No se recomienda transfundir a pacientes con traumatismo, en estado crítico o quirúrgicos no sangrantes si toleran cifras de hemoglobina de 70 g/L o más, salvo que presenten afección aguda cardíaca o del sistema nervioso central, que pueden precisar cifras de al menos 80 g/L.

La tromboelastografía permite evidenciar las alteraciones de la coagulación y administrar de manera selectiva hemocomponentes y factores de la coagulación.

Alternativas farmacológicas

Ante un paciente que no admita una transfusión de sangre, se pueden administrar algunos fármacos:

- La administración del hierro oral, el hierro intravenoso, la eritropoyetina y los factores hematínicos incrementan la eritropoyesis.
- Factor VII activado recombinante.
- Antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido épsilon aminocaproico).
- En determinadas situaciones se aconsejan concentrados del complejo protrombínico, fibrinógeno, desmopresina, cristaloides y coloides.

Consideraciones finales

Emplear juiciosamente el método clínico, atributo esencial del médico de la mano de la ética y el conocimiento científico en el amplio espectro de la hemoterapia contemporánea, debe ser un objetivo estratégico en función de la salud y la calidad de vida de los pacientes. El propósito

es transfundir menos, mejor, con menos riesgos y costos, sobre la base de una política racional y sustentada en evidencias, solo si no existen alternativas viables.

La sangre es más segura:

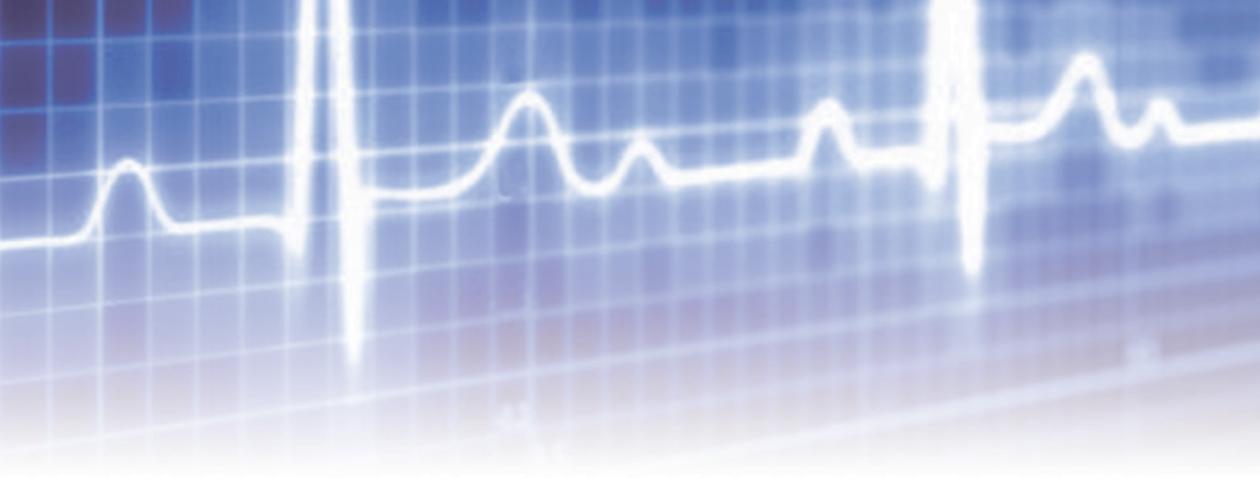
- Si no se transfunde.
- En el contexto de un proceso riguroso de donaciones.
- Si se garantiza adecuado procesamiento de la sangre donada.
- Una vez completada la pesquisa de las infecciones.
- Si se relaciona su empleo con la evaluación clínica exhaustiva.
- Si se asegura muy bien la transfusión que resulte necesaria.

Los años transcurridos del siglo XXI desafían a los médicos y otros profesionales sanitarios a ejercer las buenas prácticas en la Medicina Transfusional, la hemovigilancia, el perfeccionamiento de los comités hospitalarios de transfusiones, la documentación de la praxis en este campo, la estrategia transfusional restrictiva y no liberal, la ruptura del clásico umbral para indicar componentes y la educación continuada. Las generalizaciones son difíciles de establecer y casi siempre inapropiadas. La sangre propia es, y será siempre, lo mejor que circula por la extensa red de vasos del organismo. La sangre es, como la virtud, “patrimonio esencial del ser humano”.

Bibliografía

- Ballester, J. M. (2006). *ABC de la Medicina Transfusional. Guías Clínicas*. La Habana: MINSAP.
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. (2012). Red blood cell transfusion: A clinical practical guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 157, 49-58.
- Choate, J. D., Maitta, R. W., Tormey, C. A. and Wu, Y. Y. (2013). *Transfusion reactions to blood and cell therapy products*. En: Choat, J. D., et al. (eds.) *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Cushing, M. M. and Ness, P. M. (2013). *Principles of red blood cell transfusion. Hematology. Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Livingstone.
- Chassé, M., McIntyre, L., Tinmouth, A., Acker, J., English, S. W., Knoll, G., Forster, A., Shehata, N., Wilson, K., van Walraven, C., Ducharme, R., Fergusson, D. A. (2015). Clinical effects of blood donor characteristics in transfusion recipients: protocol of a framework to study the blood donor-recipient continuum. *BMJ*, 19;5(1):e007412. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007412.
- Donghaile, D. O. and Klein, H. G. (2013). *Hemapheresis. Hematology. Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill.
- Frietsch, T., Thomas, D., Schöler, M., Fleiter, B., Schippl, M., Spannagl, M., Knels, R., Nguyen, X. (2017). Administration Safety of Blood Products-Lessons Learned from a National Registry for Transfusion and Hemotherapy Practice. *Transfus Med Hemother*, 44(4):240-254. doi: 10.1159/000453320
- Galel, S. A., Nguyen, D. D. and Fontaine, M. J. (2009). *Transfusion Medicine. Wintrobe's Clinical Hematology*. United States: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gehrie, E. A., Roubinian, N. H., Chowdhury, D., Brambilla, D. J., Murphy, E. L., Gottschall, J. L., Wu, Y., Ness, P. M., Strauss, R. G., Hendrickson, J. E. (2018). A multicentre study investigating vital sign changes occurring in complicated and uncomplicated transfusions. *Vox Sang*, 113(2):160-169. doi: 10.1111/vox.12621.
- Hart, S., Cserti-Gazdewich, C. M., McCluskey, S. A. (2015). Red cell transfusion and the immune system. *Anaesthesia*, 70 Suppl. 1:38-45, e 13-6. doi: 10.1111/anae.12892. PMID: 25440393
- Hendrickson, J. E., Tormey, C. A., Shaz, B. H. (2014). Red blood cell alloimmunization mitigation strategies. *Transfus Med Rev*, 28(3):137-44. doi: 10.1016/j.tmr.2014.04.008.
- Hilman, R. S., Ault, K., and Rinder, H. M. (2006). *Tratamiento con componentes sanguíneos*. En: Jaime Pérez, J. C. y Gómez Almaguer, D. *Hematología en la práctica clínica*. México: McGraw-Hill/Interamericana de México, pp. 431-440.
- Jaime Pérez, J. C. (2012). *Aspectos prácticos de la transfusión de la sangre y sus fracciones*. En Jaime Pérez, J. C. y Gómez Almaguer, D. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw-Hill/Interamericana, pp. 227-231.

- . (2012). *Guías para la transfusión de productos sanguíneos*. En: Jaime Pérez, J. C. y Gómez Almaguer, D. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw-Hill/Interamericana, pp. 222-226.
- . (2012). *Hemoféresis*. En: Jaime Pérez, J. C. y Gómez Almaguer, D. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw-Hill/Interamericana.
- . (2012). *Terapia con componentes sanguíneos*. En: Jaime Pérez, J. C. y Gómez Almaguer, D. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw-Hill/Interamericana.
- Jeffrey, L., et al. (2012). Red blood cell transfusion: A clinical practical guideline from the AABB. *Annals International Medicina*, 157:49-58. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/1206681/red-blood-cell-transfusion-clinical-practice-guideline-from-aabb?year=2012#>
- Karafin, M. S., Hillyer, C. D. and Shaz, B.H. (2013). *Principles of plasma transfusion: Plasma, cryoprecipitate, albumin, and immunoglobulins*. In: Hoffman, R., et al. *Hematology. Basic Principles and Practice*. Amsterdam: Elsevier.
- Katz, L. M. and Menitove, J. E. (2013). Transfusion-transmitted diseases. In: Hoffman, R., et al. *Hematology. Basic Principles and Practice*. Amsterdam: Elsevier.
- Kaufman, R. M. (2013). Principles of platelet Transfusion Therapy. In: Hoffman, R., et al. *Hematology. Basic Principles and Practice*. Amsterdam: Elsevier.
- Leal Noval, S. R., et al. (2013). Documento de "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Medicina Intensiva*, 30(20): 209-235. Recuperado de: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/107928/1/665190.pdf>
- Lozano M, Cid J. (2014) 4;6:105. Transfusion medicine as of 2014. F1000 Prime Rep. doi: 10.12703/P6-105. E Collection 2014.
- Marfil, L. J. (2012). *Transfusión masiva. Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw-Hill, 232-236.
- Passwater, M. (2018). Patient blood management: Current state of the literature. Antibody Formation in Transfusion Therapy. *J Infus Nurs*, 41(2):87-95. doi: 10.1097/NAN.0000000000000264. PMID:29489703
- Philip, J., Biswas, A. K., Hiregoudar, S., Kushwaha, N. (2014). Red blood cell alloimmunization in multitransfused patients in a tertiary care center in Western India. *Lab Med*, 45(4):324-30. doi: 10.1309/LMUC-V97YUWQKAHU4.
- Pérez, A. (2010). *Medicina Transfusional*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas.
- Pérez, N., Sarduy, C. and López, L. (2012). *Medicina transfusional. Consideraciones generales*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas.
- Rivero, R. A. (2012). *Enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión de sangre y hemoderivados*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas.
- Roman, E., Larson, P. J. and Manno, C. S. (2013). *Transfusion therapy for coagulation factor deficiencies*. In: Hoffman, R., et al. *Hematology. Basic Principles and Practice*. Amsterdam: Elsevier.
- Sahai, T., Henrichs, K., Refaai, M., Heal, J. M., Kirkley, S. A., Schmidt, A. E., Mendler, J. H., Masel, D., Liesveld, J., Aquina, C., Blumberg, N. (2017). ABO identical and washed blood transfusions as candidate strategies to reduce early mortality in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res*, 62:1-3. doi: 10.1016/j.leukres.2017.09.011.
- Shah, A., Stanworth, S. J., McKechnie, S. (2015). Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products. *Anaesthesia*, 70 Suppl 1:10-9, e3-5. doi: 10.1111/anae.12893.
- Spitalnik, S. L. (2014). Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfusion*, 54(10):2365-71. doi: 10.1111/trf.12848.
- Sullivan, M. T. and Wallace, E. L. (2005). Blood collection and transfusion in the United States in 1999. *Transfusion*, 45, 141-148. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2004.03288.x/pdf>
- Tchakarov, A., Hobbs, R., Bai, Y. (2014). Transfusion of D+ red blood cells to D- individuals in trauma situations. *Immunohematology*, 30(4):149-52.
- Velásquez, J. F., Cata, J. P. (2015). Transfusions of blood products and cancer outcomes. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, 62(8):461-7. doi: 10.1016/j.redar.2015.02.013.



Urgencias obstétricas

Dr. C. Armando Caballero López

Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez



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, with the vertical lines being more prominent. The ECG line shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The overall color scheme is a gradient of blue, from light at the top to darker at the bottom.

Capítulo 116. Ictericia y hepatopatías en la gestación <i>Dr. Rolando Riera Santiesteban y Dra. Carmen Bosch Costafreda</i>	145
Capítulo 117. Sangrado en el tercer trimestre del embarazo, el parto y sus complicaciones <i>Dr. Alexis Corrales Gutiérrez y Dr. Juan Antonio Suárez González</i>	175
Capítulo 118. Preeclampsia-eclampsia <i>Dr. Juan Antonio Suárez González y Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†</i>	193
Capítulo 119. Embolismo del líquido amniótico o síndrome anafilactoide del embarazo <i>Dra. Vicia Mercedes Sánchez Ávalo</i>	226
Capítulo 120. Infección puerperal <i>Dr. Alexis Corrales Gutiérrez</i>	241
Capítulo 121. Transferencia transplacentaria de drogas <i>Dr. C. Danilo Nápoles Méndez</i>	254
Capítulo 122. Estenosis mitral y embarazo <i>Dr. Juan Francisco Rocha Hernández, Dr. Manuel Maurilio Basulto Barroso y Dr. Raúl Antonio Pérez Sarmiento</i>	273
Capítulo 123. Miocardiopatía en el periparto <i>Dr. Moisés Aramís Santos Peña</i>	296

ICTERICIA Y HEPATOPATÍAS EN LA GESTACIÓN

Dr. Rolando Riera Santiesteban y Dra. Carmen Bosch Costafreda

El hígado suele funcionar bien durante el embarazo, pero no escapa a los cambios que suceden en todos los niveles durante este estado fisiológico. En él ocurre un déficit funcional con insuficiencia de la función glucogenética, y disminuye la reserva de glucógeno. Aunque no existe alteración de la función hepática, sí hay mayor eliminación de bilis por un exceso de pigmentos debido al aumento de la hemólisis (la vida media de los eritrocitos de la embarazada es la mitad de la normal: 60 días); también se elimina más bilis por el aumento de sales biliares debido al metabolismo de los estrógenos y de otras hormonas esteroideas asociado a una hiperquinesia biliar. Consecuencia de todo esto es la aparición de prurito, aumento de la fosfatasa alcalina y un notable incremento de los lípidos (sobre todo colesterol).

Todos estos cambios en la excreción hepática hacen que la embarazada sea propensa a padecer colestasis. Además, en la vesícula biliar se observan los fenómenos siguientes:

- Aumento del tamaño hasta el doble.
- Aumento de su volumen.
- Precipitación de colesterol por aumento de su concentración.
- Disminución de la motilidad.

Durante el embarazo aparece un efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre la función hepática, pues el hígado es el sitio principal del metabolismo de los estrógenos y contiene receptores estrogénicos. Las hormonas sexuales naturales y sintéticas pueden causar grados variables de colestasis (estasis biliar centrolobulillar, asociada con dilatación de los canalículos y pérdida de la estructura microvellosa normal de estos). Las alteraciones bioquímicas de la colestasis incluyen, como se menciona en el párrafo anterior, aumento de la fosfatasa alcalina, 5-nucleotidasa, gamma glutaril transferasa (GGT), ácidos biliares y, en ocasiones, de la bilirrubina.

Los esteroides anabólicos que con mayor frecuencia causan colestasis intrahepáticas son los que contienen un grupo metil- o etil- en la posición C-17. Estos provocan alteraciones anatómicas limitadas a la membrana canalicular y la dispersión de la mayoría de los organelos celulares, aunque también se observa necrosis hepatocelular ocasional. Los estrógenos aumentan el retículo endoplasmático rugoso, mientras que la progesterona aumenta el liso.

Estos cambios dan origen a alteraciones en algunas de las pruebas de función hepática, que son más evidentes en las últimas semanas y se normalizan después del parto (Véase tabla 116.1). Estas modificaciones no tienen efecto a largo plazo y no deben considerarse evidencia de enfermedad por sí solas.

Tabla 116.1. Alteraciones de las pruebas de función hepática en el embarazo normal

Examen	Efecto	Periodo de cambio máximo
Fibrinógeno	↑ 50 %	Segundo trimestre
Albúmina	↓ 20 %	Segundo trimestre
Globulina α	↑ Ligeramente	Tercer trimestre
Globulina γ	Normal o ↓ ligeramente	Tercer trimestre
Globulina β	↑ Ligeramente	Tercer trimestre
Bilirrubina	Normal o ↑ ligeramente	Tercer trimestre
Bromosulfaleína	Normal o ↑ ligeramente	Tercer trimestre
Deshidrogenasa láctica	↑ ligeramente	Tercer trimestre
Colesterol	↑ 2 veces	Tercer trimestre
Fosfatasa alcalina	↑ 2-4 veces	Tercer trimestre

Legenda: ↑ aumentado. ↓ disminuido.

De las pruebas de función hepática permanecen inalterables solo:

- Transaminasas séricas:
 - Aspartato aminotransferasa, antes conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y también llamada aspartato transaminasa (AST).
 - Transaminasa de alanina o alanina aminotransferasa (ALT), antes conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), también llamada alanina transaminasa (ALT).
- Isoenzima 5 de la deshidrogenasa láctica.
- Tiempo de protrombina.

Una embarazada puede padecer cualquier enfermedad hepatobiliar aguda o crónica de las que padece el resto de la población, la cual puede exacerbarse durante el embarazo o no y, a su vez, existe un grupo de entidades propias del embarazo que aparecen con relativa frecuencia y algunas de ellas con tórpida evolución, de pronóstico muy reservado y con elevada morbilidad materno-fetal que solo el diagnóstico precoz y los cuidados intensivos pueden disminuir.

La disminución en los niveles de albúmina sérica se ha atribuido en parte a la simple dilución por aumento de la volemia, aunque también se ha descrito en el embarazo un aumento del catabolismo sin un incremento compensador en la síntesis.

El aumento significativo del fibrinógeno se sugiere que es consecuencia de la síntesis aumentada de este, alteración que también se ha observado tras la administración de estrógenos y progestágenos.

En alrededor del 5 % de los embarazos normales se ha encontrado un ligero aumento de la bilirrubina sérica, sin embargo, en otros estudios no se han hallado alteraciones cuando no hay una causa específica.

La fosfatasa alcalina total del suero siempre está elevada en el embarazo a expensas fundamentalmente de la proveniente de la placenta, aunque también se ha visto alterada en pacientes no embarazadas que reciben tratamiento con estrógenos.

Es importante reconocer que la no modificación como se explicó de la alanina transaminasa y la aspartato transaminasa, la 5-nucleotidasa, la α -glutariltranspeptidasa y la bilirrubina pueden ayudar al diagnóstico diferencial de una elevación de la fosfatasa alcalina. Cuando estas aparecen alteradas, reflejan una afección hepatobiliar, y constituyen los indicadores más sensibles para diferenciar entre los cambios fisiológicos y la existencia de una enfermedad hepática como tal.

Desde el punto de vista anatómico, las alteraciones son mínimas e inespecíficas, sin modificación en el tamaño del hígado, por lo que todo el hígado que se palpe con facilidad y esté agrandado al final del embarazo, debe considerarse muy sugestivo de hepatopatía.

Incidencia

La incidencia de ictericia durante el embarazo varía entre 1 en 300 y 1 en 5000 embarazos. Otros autores la sitúan en el orden del 0,1 % de los embarazos (Schoor, 1991) y obedece a múltiples causas, entre las más frecuentes:

- Hepatitis infecciosa.
- Colestasis intrahepática.
- Consecuencia de otra complicación del embarazo.

Clasificación

- Enfermedades hepáticas propias del embarazo:
 - Hiperemesis gravídica.
 - Colestasis gravídica.
 - Esteatosis aguda del embarazo.
 - Preeclampsia/eclampsia (síndrome del Wenstein HELLP).
 - Rotura e infartos hepáticos.
- Enfermedades hepáticas sobreimpuestas al embarazo:
 - Hepatitis (virus A, B, C, D, E, F, G, herpética, citomegalovirus, autoinmune).
 - Hepatopatía tóxica o inducida por fármacos.
 - Litiasis biliar y colecistitis.
 - Síndrome de Budd-Chiari.
 - Tumores hepáticos.
- Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo:
 - Hepatitis crónica.
 - Cirrosis hepática.
 - Cirrosis biliar primaria.
 - Colelitiasis.
 - Enfermedad de Wilson.
 - Síndrome de Dubin-Johnson.
 - Trombofilias.

Cualquiera de estas entidades puede presentarse con ictericia, pero esta será más evidente y en muchas ocasiones ligadas al prurito, en las que predomina el componente colestásico, como sucede en la ictericia de la hiperemesis, la colestasis intrahepática, los efectos hepatotóxicos de las drogas y las enfermedades del tracto biliar.

En otras entidades donde el trastorno fundamental es a nivel hepatocelular, aunque puede aparecer la ictericia, el síntoma común de presentación es el dolor abdominal en epigastrio o cuadrante superior derecho acompañado de náuseas, vómitos, malestar, fiebre, etc., como ocurre en las hepatitis y los trastornos relacionados con la preeclampsia/eclampsia.

Se describen a continuación las características fundamentales de cada una de las entidades más frecuentes.

Enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo

Hiperemesis gravídica

Si bien no constituye una enfermedad hepática *per se*, es menester hacer referencia a ella, dada la afectación glandular que produce en mayor o menor grado. Es una entidad más frecuente en gestantes jóvenes, primíparas y obesas (Riley, 1994). Es un trastorno caracterizado por náuseas y vómitos que aparecen desde las primeras semanas del embarazo, específicamente en el primer trimestre, aunque pueden manifestarse hasta la semana 20. Puede ser primaria u obedecer a causas neurológicas. Es capaz de causar disfunción hepática ligera y el cuadro emético puede llevar a la deshidratación y malnutrición con pérdida de hasta el 5 % del peso corporal en los casos graves por el ayuno prolongado y los vómitos (Orazzi, 1998); además puede ser lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario. Su verdadera incidencia se desconoce, y oscila entre el 0,3 y el 1 % de los casos.

Exámenes complementarios

- Incremento del hematócrito por hemoconcentración.
- Ionograma: disminución de Na, Cl y K.
- Cetosis de ayuno.
- Aumento de la densidad en la orina.
- Aumento de las enzimas hepáticas en el 50 % de los casos.
- Hiperbilirrubinemia ligera (<4 mg/dL o 68 mmol/L) directa e indirecta.
- Aumento de la fosfatasa alcalina al doble del valor normal.
- Aumento de las aminotransferasas (AST y ALT no mayor que 200 U/L).

Biopsia

Se observa el tejido hepático normal o con cambios grasos.

No se conoce el mecanismo de la hiperbilirrubinemia, aunque es probable que esté relacionado con malnutrición y aumento en la excreción de bilirrubina.

Si la hiperemesis es grave (pérdida de peso mayor que el 5 % del peso corporal), el peso del recién nacido será significativamente menor. Puede recurrir en embarazos subsecuentes.

Tratamiento

Va a estar encaminado a mejorar el soporte hidromineral y nutricional, y solo en casos extremos se emplearán sondas nasogástricas para la nutrición. Se ha descrito la administración de ciclos cortos de esteroides que mejoran el cuadro, pero no está científicamente documentado su beneficio, por lo que no se recomienda su uso habitual.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (siglas en inglés, ICP) se denomina también ictericia recurrente o recidivante del embarazo, colestasis recurrente benigna o prurito de la gravidez.

Enfermedad propia del embarazo cuya patogenia se desconoce, aunque se ha planteado que puede ser genéticamente determinada como un trastorno autosómico dominante. Su patogenia aún no determinada, al parecer está en relación con un excesivo efecto idiosincrásico de los estrógenos con bloqueo intrahepático del transporte o excreción de la bilirrubina. Además, se ha sugerido como mecanismo productor un déficit de selenio, lo cual causa una disminución de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, con el consiguiente aumento de radicales libres de oxígeno y la colestasis.

En algunos países es la causa más frecuente de alteraciones hepáticas durante el embarazo. Su incidencia está caracterizada por la variación geográfica, por ejemplo: países europeos como Suecia y Polonia junto al suramericano Chile describen una incidencia superior al 10 %, mientras, en otros países como Canadá, EE. UU. y el resto de Europa, la incidencia es entre el 0,1 y el 0,2 %.

En algunos lugares se considera la segunda causa de ictericia después de la hepatitis viral.

Cuadro clínico

Se puede presentar desde las 13 semanas, aunque en su mayoría aparece en el tercer trimestre, alrededor de las 30 semanas. El síntoma característico es el prurito en el tronco, las extremidades, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Es grave y se intensifica por la noche y generalmente desaparece después del parto, aunque se han descrito casos de colestasis prolongada. Tiende a recurrir en próximos embarazos. En alrededor de la mitad de los casos, el prurito puede ser el único síntoma con una evolución favorable, mientras que la otra mitad se acompaña de ictericia.

La ictericia aparece entre el 20 y el 60 % de los casos, de 1 a 4 semanas luego del prurito y al igual que este puede persistir hasta el parto y resolverse rápidamente después. Es causada por el incremento de los ácidos biliares. Suele acompañarse de coluria, mientras que el dolor abdominal, las náuseas, la fiebre y los vómitos son raros.

Esta entidad es más frecuente en mujeres con historia familiar, en pacientes tratadas con progesteonas en el embarazo o en las que han hecho colestasis por contraceptivos orales. En un estudio realizado en Inglaterra (Williamson et al.) sobre 337 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, se comprobó que el 38 % de los fetos nacieron prematuramente y que el 7 % de las mujeres experimentaron un retardo de crecimiento intrauterino. Otras cifras sitúan la prematuridad en el orden del 12 al 44 % (muy relacionada con el periodo pruriginoso), el estrés fetal con líquido meconial (16-25 %) y la muerte intrauterina (1,3-3,5 %) (Hunt, 1999; Savonius, 2000).

La mortalidad fetal oscila entre el 11 y el 20 % si no se realiza tratamiento. Se asocia, además, a sangrado por trastorno en la absorción de vitamina K, y aumenta en el 20 % la tasa de hemorragia posparto.

Exámenes complementarios

Los estudios de laboratorio muestran patrón de obstrucción biliar:

- Aumento de la bilirrubina indirecta <6 mg/dL (103 mmol/L), la total no suele elevarse más de 5 mg/dL.
- Aumento de la fosfatasa alcalina 4 veces lo normal.
- Aumento en la concentración sérica de los ácidos biliares, que puede ser lo primario.
- GGT: aumentada 2 veces.
- ALT y AST: aumentadas.
- Tiempo de protrombina: normal o aumentado de 2 a 4 veces.
- Triglicéridos: normales o aumentados 2 veces.

Biopsia

Generalmente no es necesario, puede mostrar colestasis con cambios inflamatorios mínimos o no indistinguibles de otras colestasis. Estos cambios quizá se deban a múltiples factores exógenos que pueden interactuar con una predisposición genética para alterar la sensibilidad de las membranas canaliculares a los esteroides sexuales.

Tratamiento

Debe tratarse a la madre en un centro con posibilidad de atención al recién nacido (RN) prematuro.

- Colestiramina (8-16 g al día en varias dosis con los alimentos para revertir el prurito; también se ha empleado dexametasona).
- Ácido urodesoxicólico (UDCA): más utilizado en la actualidad, en la dosis de 1 g/día atenúa el prurito y corrige algunas anormalidades bioquímicas en la madre.
- Suplementos orales diarios de vitamina K. Si el tiempo de protrombina es prolongado, se debe administrar por vía parenteral a la madre y al neonato.

Existe un grupo de entidades relacionadas entre sí por su patogenia, que solo aparecen durante el embarazo, específicamente al final de este (tercer trimestre), las cuales provocan daño hepatocelular de variada intensidad y que, en su presentación clínica además de otros síntomas, pueden evolucionar con ictericia (ictericias del tercer trimestre), que comprenden:

- Hígado graso agudo.
- Preeclampsia/eclampsia con afección hepática.
- Síndrome de HELLP.

Pueden presentar cuadros similares y progresar a la disfunción hepática grave, aproximadamente la mitad de las pacientes con hígado graso tienen evidencia de preeclampsia/eclampsia y muchas poseen resultados de laboratorio característicos del síndrome de Wernstein HELLP. Se cree que el estado eclámpico es capaz de dar manifestaciones clínicas, de laboratorio o estructurales variables que se juzgan dependientes el hígado graso, el síndrome de Wernstein HELLP y algunos casos de colestasis a su vez.

Hígado graso agudo

Los trabajos de Stander y Cadden en 1934 fueron los primeros publicados al respecto y luego descrito por Sheehan en 1940 como la “atrofia obstétrica aguda y amarilla”, aunque ya se había demostrado en muertes maternas desde 1857. Es un trastorno agudo de la función hepatocelular que ocurre en el embarazo, casi siempre en el tercer trimestre o puerperio temprano, caracterizado por la acumulación de grasa microvesicular en los hepatocitos.

Considerado como la enfermedad hepática más catastrófica que puede ocurrir en la embarazada, poco frecuente, con una tasa de 1 por 13 000 pacientes y elevada mortalidad (70-80 %). Castro *et al.*, en Boston, al analizar 200 000 nacimientos en un periodo de 15 años, comprobaron la incidencia de 1 en 6659 alumbramientos. No se conocen factores de riesgos definidos, aunque se ha asociado a gestaciones múltiples, gestaciones de varones, primer embarazo e hipertensión arterial. Las series reportadas en el Centro Médico de Los Ángeles de la Universidad del Sur de California en 1965 mostraron una mortalidad del 70 %. Después de 1984 Pockros *et al.* en ese mismo Centro notificaron una mortalidad del 10 % y en 1999, en la misma institución, Castro *et al.* reportaron una supervivencia del 100 %. En este último estudio concluyeron que la principal razón para la mejoría en la supervivencia fue el tratamiento de sostén en la terapia intensiva por un grupo multidisciplinario formado por el hepatólogo y el hematólogo obstetra coordinados por el intensivista.

Los síntomas comienzan a las 36 semanas como promedio (entre las 30 y 38 semanas), aunque se han señalado casos a las 28 semanas. Las embarazadas más afectadas son las primigestas y las mujeres que presentan embarazo gemelar o fetos varones, aunque también se han descrito en multiparas. Las manifestaciones iniciales no son específicas:

- Náuseas y vómitos en el 70 % de los casos.
- Dolor en el cuadrante superior derecho (50-80 %).

- Molestias y anorexia.
- Ictericia.
- Ascitis.

Es frecuente la encefalopatía hepática en el 50 % de los casos como signo de complicación y mal pronóstico. El 46 % de los casos presentan signos de preeclampsia (con hipertensión arterial y proteinuria).

Pueden existir formas moderadas de la enfermedad que se detectan con perfiles bioquímicos de rutina, en casos ocultos clínicamente sin coagulopatía ni encefalopatía, que permitan una temprana intervención.

Si no se trata, progresa rápido hacia el fallo hepático fulminante con encefalopatía, fallo renal, pancreatitis, sangrado gastrointestinal y posparto incontrolable, coagulación intravascular diseminada, convulsiones, coma y muerte.

Patogenia

Recientes avances moleculares sugieren que el hígado graso agudo del embarazo resulta de una disfunción mitocondrial. La espiral de β -oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial consiste en múltiples pasos de transporte y cuatro reacciones enzimáticas. Los ácidos grasos son transportados a las membranas mitocondriales internas por transportadores especiales y en la membrana interna, estos son desintegrados por cuatro enzimas. La tercera enzima es la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), cuya deficiencia resulta en un aumento de la excreción y acumulación de ácidos grasos de cadena media y larga. Los niños que nacen con este defecto no crecen y están predispuestos a una insuficiencia hepática por esteatosis microvesicular, hipoglucemia y muerte. Este defecto se ha localizado en una mutación G1528C en la subunidad alfa del exón que conduce a la inactivación del dominio catalítico.

Las madres heterocigotas con deficiencia de esta enzima tienen riesgo mayor de presentar la enfermedad. Se debe destacar que no todas las mujeres con deficiencia de LCHAD desarrollan hígado graso agudo del embarazo. La razón exacta por la cual algunas mujeres con esta deficiencia están expuestas al padecimiento no se conoce con exactitud.

Exámenes complementarios

Sherlock señala dos manifestaciones de laboratorio que distinguen este síndrome y son útiles en el diagnóstico diferencial:

- Aumento de los valores de ácido úrico (por lesión hística y acidemia láctica).
- Plaquetas gigantes con punteado basófilo.

Además, existen:

- Aumento de la transaminasa (raramente mayor que 550 U/L alrededor de 3 a 10 veces el valor normal).
- Aumento temprano de la bilirrubina (<15 mg/dL), sin hemólisis, en contraste con la preeclampsia y en muchos casos como expresión de la gravedad del caso o la existencia de infección concomitante.
- Leucocitosis con neutrofilia.
- GGT normal o poco elevada.
- FAL elevada.
- Amilasa y lipasa elevadas como expresión de pancreatitis concomitante.
- Tiempo de protrombina y TPT prolongado.
- PDF y dímero D positivo.
- Urea y creatinina elevadas.
- Hipoalbuminemia.

- Hipoglucemia profunda.
- Hiperaminoacidemia.
- Hipofibrinogenemia.
- La ecografía revela un aumento difuso del órgano.¹
- TAC: infiltración grasa hepática.

Biopsia hepática

Se observa el hígado pálido y pequeño, hepatocitos pálidos y tumefactos fundamentalmente en áreas pericentrales, que respeta las áreas periportales. Con tinciones especiales para lípidos, se aprecian hepatocitos llenos de gotas de grasa microvesicular, aunque los núcleos permanecen en el centro de la célula, que es la alteración histológica que lo caracteriza.

Complicaciones

Las complicaciones extrahepáticas son muy frecuentes y de aparición temprana:

- Hemorragia digestiva alta por ulceraciones esofágicas, gástricas o duodenales.
- Insuficiencia renal de origen prerrenal.
- Pancreatitis aguda leve sin traducción clínica.

No obstante, existen otras de aparición tardía:

- Hemorragias ginecológicas por CID.
- Infecciones: son frecuentes endometritis, miometritis, abscesos pelvianos e infecciones de las vías urinarias.
- Encefalopatía en el 50 % de los casos.

Tratamiento

El pilar fundamental es el reconocimiento temprano y la terminación del embarazo después del cual el cuadro puede progresar por 1 o 2 días, pero luego mejora.

Son coadyuvantes importantes las medidas de sostén como el uso del plasma fresco congelado y la albúmina intravenosa, así como el mantenimiento de la glucemia con glucosa al 10 % y nutrición óptima a expensas de nutrientes como aminoácidos no esenciales y lípidos.

El empleo de lactulosa o lactitol conjuntamente con la vitamina K son coadyuvantes del tratamiento de las enfermas.

Si no hay ictericia y el tiempo de protrombina está normal, el parto puede ser guiado por la práctica obstétrica estándar. Se debe obtener un estricto seguimiento infectológico de las enfermas con el objetivo de identificar la presencia de sepsis que puede agravar el cuadro y llevar al traste con la evolución de estas.

La hemodiálisis puede ser útil, y el trasplante hepático se valora como una opción.

Antes de 1980, la mortalidad materno-fetal asociada era elevada (85 %), después se ha reducido a cifras que varían entre el 20 y el 50 %, según el diagnóstico temprano y el parto inmediato.

La enfermedad no deja secuelas y la histología hepática regresa a lo normal. No es frecuente la recurrencia en próximos embarazos.

Recomendaciones nutricionales

- Aporte calórico: de 25 a 30 kcal/kg de peso, que puede llegar hasta 35 kcal/kg en algunos casos.

¹ Ecografía y TAC: ninguno de los estudios imagenológicos es suficientemente sensible para certificar la certeza del hígado graso en el embarazo.

- Aporte proteico normal: desde 0,8-1,5 hasta 2 g/kg, se debe mantener un balance positivo nitrogenado a expensas del empleo de proteína vegetal (frijoles, soya) y lácteos; se deben evaluar los agravantes (sepsis, hemorragias y constipación). En los casos de encefalopatía, se reducirá a 0,5 g/kg el aporte.
- Si hay intolerancia a la glucosa, se usarán polímeros.
- Se emplearán aminoácidos aromáticos en vez de ramificados.
- Lograr un control del aporte hídrico.
- Se emplearán fórmulas enriquecidas con ácidos grasos de cadena media.
- La mayoría de las pacientes tiene déficit de vitaminas liposolubles e hidrosolubles, por lo que debe considerarse su administración.
- El déficit de vitamina B12 y ácido fólico puede conducir a malabsorción.
- Se debe considerar el déficit de zinc (que puede confundir con encefalopatía), hipofosfate-mia e hipomagnesemia.

Preeclampsia/eclampsia

La preeclampsia/eclampsia son etapas de una misma enfermedad. Se trata de una enfermedad multiorgánica (sistémica) producida por un daño endotelial, con incremento de las sustancias presoras circulantes, acompañada de vasospasmo, isquemia, necrosis y trastornos de la coagulación. La hipertensión arterial es solo un signo en la preeclampsia.

Tiene una incidencia entre el 5 y el 14 % de los embarazos y afecta a alrededor del 6 % de los embarazos múltiples. Se trata de un síndrome de origen no precisado que aparece después de las 20 semanas de la gestación y varía desde casos clínicamente ocultos, preeclampsia con edema, proteinuria e hipertensión, hasta eclampsia con convulsiones.

Se han señalado como factores de riesgo: edad muy joven o añosa, primer embarazo, gestación múltiple, diabetes, hipertensión arterial preexistente y antecedentes maternos de toxemia.

Se describe como un estado proinflamatorio y procoagulable del embarazo normal que simula el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual se caracteriza por la activación de la cascada de la coagulación, daño hepatocelular asociado neutrofilia y disfunción de órganos. Además de la tríada característica (edema, proteinuria e hipertensión), durante la evolución de la enfermedad suelen aparecer dolor epigástrico, náuseas y vómitos.

El 50 % de las pacientes preeclámpicas tienen anomalías leves en los niveles de aminotransferasas y fosfatasa alcalina, según el grado de lesión hepática, que puede ir desde la necrosis leve, el hematoma subcapsular hepático y la rotura, el infarto y el fallo hepático fulminante. La diferenciación en grados leves y agravados, útiles con fines didácticos, no debe crear una impresión falsa y peligrosa de seguridad.

Biopsia

Se observa un análisis histológico mínimamente anormal, con hemorragias periportales, depósito difuso de fibrina que ocluye los sinusoides hepáticos, con necrosis de células de la misma zona. Si la enfermedad es grave, pueden aparecer áreas de hemorragia hepática y hemorragias periportales.

Tratamiento

El tratamiento de la preeclampsia/eclampsia debe ser guiado según las normas. Si los síntomas son incontrolables, se debe evacuar el útero (capítulo 118).

Síndrome HELLP

Descrito por Weinstein en 1982, como un cuadro clínico incluido dentro del amplio espectro de las alteraciones que complican la preeclampsia/eclampsia y que se caracteriza por:

H: Hemólisis (microangiopatía hemolítica, del inglés *Hemolytic anemia*).

EL: Elevación de las enzimas hepáticas (aminotransferasa de 2 a 10 veces la normal, del inglés *Elevated Liver enzyme*).

LP: Trombocitopenia $<100\,000 \times \text{mm}^3$ (del inglés *Low Platelet count*).

Afecta aproximadamente del 0,1 al 0,6 % de todas las embarazadas y entre el 4 y el 12 % de las pacientes toxémicas. Se presenta entre las semanas 27 y 36 de gestación o en el posparto, en la tercera parte de los casos.

Como parte de las manifestaciones clínicas pueden aparecer:

- Antecedentes de dolor en el epigastrio (65-90 %).
- Malestar general (90 %).
- Abdomen doloroso a la palpación en el cuadrante superior derecho (80 %).
- Aumento del peso con edema (60 %).
- Ascitis (10 %).
- Puede no haber hipertensión en el 20 % del total de pacientes.

Aunque el síndrome HELLP y la preeclampsia/eclampsia son parte del espectro de una misma enfermedad con causa común, el primero afecta hasta el 20 % de los embarazos que involucren a la preeclampsia, se reconoce por señales clínicas y síntomas de disfunción gastrointestinal como dolor en el epigastrio, náuseas y malestar general. Las pruebas de función hepática alteradas pueden estar presentes sin hipertensión importante o proteinuria.

Si bien es frecuente que las pacientes con síndrome HELLP presenten edemas generalizados, la hipertensión arterial no es un hallazgo constante ni siquiera frecuente. Puede manifestarse en pacientes con tensión arterial normal o poco elevada y sin proteinuria. El 11 % de los casos ocurre antes de las 27 semanas de gestación; la mayoría (el 70 %) acontece en las semanas entre 27 y 36 y aproximadamente un tercio sucede después del parto. Las exacerbaciones pueden ocurrir después del parto y la recuperación dentro de las 72 h siguientes.

Algunas enfermedades simulan el síndrome HELLP, pero el cronometraje de este y las conclusiones pueden ayudar a diferenciarlo de los demás trastornos. Aunque este síndrome se considera una variante de la preeclampsia agravada como se expresó antes, la gravedad se refleja en las anomalías del laboratorio, mientras que la gravedad de la preeclampsia está determinada por la presión arterial y la proteinuria.

El síndrome HELLP representa un significativo riesgo materno-fetal y el deterioro puede ser súbito e impredecible. La morbilidad materna grave es frecuente, y las tasas de mortalidad son entre el 1 y el 3 %. Las complicaciones comunes abarcan convulsiones eclámpticas (30 %), coagulación intravascular diseminada (21 %), *abruptio placentae* (16 %) e insuficiencia renal (8 %). El feto presenta riesgo aumentado de retardo de crecimiento intrauterino y prematuridad como consecuencia de la insuficiencia uteroplacentaria, y las tasas de mortalidad perinatal se aproximan al 33 %. Los recuentos plaquetarios bajos se asocian con mayor riesgo de hemorragia materna, complicaciones puerperales, muerte fetal y recurrencia en futuros embarazos. La rotura hepática, pese a que es relativamente rara (2 %), es una complicación mortal que origina tasas de mortalidad materna y fetal de 50 a 70 %, respectivamente. Si se sospecha un hematoma subcapsular, debería efectuarse de inmediato una ecografía o tomografía computarizada abdominales.

El resultado de los embarazos complicados con síndrome HELLP depende de la rapidez del diagnóstico y la intervención. En los casos en que la edad gestacional es mayor que 35 semanas y existen evidencias de madurez fetal pulmonar, es necesario interrumpir inmediatamente el

embarazo. En ausencia de madurez pulmonar y de signos de sufrimiento materno o fetal, deben administrarse esteroides, seguidos de la interrupción del embarazo tan pronto como el feto se considere viable. Las coagulopatías deben corregirse con plaquetas y plasma fresco congelado, y administrar sulfato de magnesio como profilaxis contra las convulsiones. Si existe hipertensión, esta deberá tratarse adecuadamente. Las transaminasas por lo general se normalizan 5 días después del parto. Los recuentos plaquetarios alcanzan su nadir un día después del parto y se normalizan en 2 semanas.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial se establece con hepatitis viral, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU). Se afecta el hígado fundamentalmente en el síndrome de HELLP, los riñones en el síndrome hemolítico urémico y el sistema nervioso en la púrpura trombocitopénica trombótica. La ictericia aparece en el 5 % de los casos y aunque los aumentos de las transaminasas estén presentes, la insuficiencia hepática grave y la insuficiencia renal son poco comunes en ausencia de coagulación intravascular diseminada, lo que ayuda a distinguirlo del hígado graso agudo en embarazo (HGAE) (Véase tabla 116.2).

Tabla 116.2. Características diferenciales entre el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo

Síndrome HELLP	Hígado graso agudo del embarazo
<p>Precoz Recuento plaquetario 50 000-150 000/mm³ LDH: 600-1400 U/L Bilirrubina y TP: normales</p>	<p>Precoz Recuento plaquetario >100 000/mm³ Ácido úrico: elevado +++ LDH: normal TP: prolongado+++ Bilirrubina: elevada+</p>
<p>Tardío Recuento plaquetario: <50 000/mm³ LDH: >1400 U/L Bilirrubina: elevada+ TP: prolongado</p>	<p>Tardío Recuento plaquetario: <100 000/mm³ LDH: <600 U/L Hipoglucemia TP: prolongado</p>

Exámenes complementarios

- Anemia hemolítica microangiopática: en la lámina periférica se observan hematíes fragmentados y esquistocitos (muy útil para el diagnóstico) que pueden ser vistos mejor al microscopio electrónico.
- Reticulocitosis.
- Disminución del nivel de haptoglobina.
- Trombocitopenia de grado variable. Se ha clasificado en tres grupos:
 - Grupo I: menos de 50 000 plaquetas/mm³.
 - Grupo II: entre 50 000 y 100 000 plaquetas/mm³.
 - Grupo III: entre 100 000 y 150 000 plaquetas/mm³.
- Enzimas hepáticas:
 - Alanina aminotransferasa elevada.
 - Aspartato transaminasa elevada.
- LDH elevada más de 600 U/L (más en relación con la hemólisis que con la hepatopatía).
- Bilirrubina elevada a expensas de la indirecta (puede estar o no).

Los aumentos en los niveles de LDH y la disminución de la haptoglobina son marcadores tempranos del síndrome HELLP, que pueden aparecer antes que el aumento de la bilirrubina y la disminución de la hemoglobina. Además, puede manifestarse:

- Creatinina elevada.
- Ácido úrico elevado.
- Proteinuria dosificable.
- Glucemia disminuida.
- Elementos propios de CID (aparece en el 30 % de las pacientes).
- Ecografía: alteraciones de la ecogenicidad hepática no patognomónicas.
- TAC: densidad hepática normal, esto lo diferencia del hígado graso.

Según los resultados de los exámenes complementarios y el momento del trastorno pueden diferenciarse el síndrome HELLP y el HGAE. De manera precoz, el síndrome HELLP muestra niveles de plaquetas entre 50 000 y 150 000, LDH entre 600 y 1400 U/L, bilirrubina y TP normales; al mismo tiempo, el HGAE manifiesta el recuento plaquetario mayor que 100 000, LDH y bilirrubina normales, mientras que el TP y el ácido úrico se muestran elevados. De forma tardía en el HELLP, el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50 000/mm, la LDH puede ser mayor que 1400 U/L y se elevan la bilirrubina y el TP, y en el HGAE, las plaquetas son inferiores a 10 000/mm, la LDH inferior a 600 U/L, el TP sigue prolongado y aparece hipoglucemia.

Biopsia hepática

No existe un patrón histológico definido ni es recomendable realizarla cuando aparecen alteraciones de la coagulación. Se han encontrado alteraciones comunes en la preeclampsia/eclampsia y el hígado graso, lo cual refuerza la idea de que sean distintas formas de un trastorno único que pueda ser el causante del daño microangiopático común en ellos. Puede encontrarse relación o no entre la gravedad de las alteraciones histológicas y las anomalías de laboratorio.

Patogenia

Se desconoce con exactitud, pero probablemente está relacionada con el daño del endotelio vascular que se produce en la enfermedad hipertensiva del embarazo, con depósito de plaquetas (trombocitopenia) y fibrina local, y el paso de los hematíes por las arteriolas con depósito de fibrina que deforman y fragmentan los hematíes (aparecen entonces los esquistocitos o células “en erizo”). La obstrucción del flujo sanguíneo en los sinusoides, debido a los depósitos de fibrina, sería la responsable de las alteraciones hepáticas con congestión vascular y aumento de la presión intrahepática, con distensión de la cápsula de Glisson, lo que provoca hematoma subcapsular y rotura hepática.

Complicaciones

Su frecuencia varía entre las diferentes series, y es como promedio:

- Coagulación intravascular diseminada (20 %).
- Insuficiencia renal aguda (7 %).
- Edema pulmonar (6 %).

La mortalidad materna oscila entre el 2 y el 25 % de las embarazadas que desarrollan el síndrome y la mortalidad perinatal entre el 10 y el 60 % (35 %), según la edad gestacional y la gravedad del síndrome. Hay riesgos de prematuridad y trombocitopenia al nacer.

Diagnóstico diferencial

Varias afecciones pueden simular el síndrome HELLP, el momento de aparición de la enfermedad y las manifestaciones específicas pueden diferenciarlo de otros trastornos. El diagnóstico diferencial abarca hepatitis virales, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, hígado graso agudo del embarazo y otras enfermedades menos frecuentes (Véase tabla 116.3).

Tabla 116.3. Diagnóstico diferencial del síndrome HELLP

Coagulopatía trombótica	Trastornos por consumo	Miscelánea
Síndrome urémico hemolítico	Hígado graso agudo del embarazo	Lupus sistémico
Púrpura trombocitopénica trombótica	Sepsis	Síndrome antifosfolipídico
Anemia hemolítica por drogas	Coagulopatía intravascular diseminada	Colesistitis
Sepsis	<i>Abruptio placentae</i>	Apendicitis
Coagulopatía intravascular diseminada	Embolia de líquido amniótico	Hepatitis virales

Tratamiento

El tratamiento definitivo es el parto, aunque los trastornos de laboratorio grave puedan persistir 2 días después. En dependencia del tiempo de gestación y la gravedad del síndrome se toman las conductas siguientes:

- Si la preeclampsia está agravada y la gestante tiene más de 36 semanas, se hará la inducción del parto.
- Si la preeclampsia es ligera y la gestante está al inicio del tercer trimestre, la conducta será expectante hasta la maduración pulmonar.
- Si la gestante tiene menos de 34 semanas y ya se manifestó el síndrome HELLP, la conducta es controvertida: puede posponerse el parto durante 24 a 48 h con control de la tensión arterial, prevenir las convulsiones y administrar esteroides para provocar la maduración pulmonar.

El resto del tratamiento se basa en el aplicado para los casos de preeclampsia/eclampsia, que se puede asociar con el intercambio plasmático en el caso de que en el posparto persistan durante más de 72 h los factores siguientes:

- Trombocitopenia menor que 30 000/mm³.
- Anemia hemolítica persistente con necesidad de transfusiones para mantener el hematocrito.
- Niveles de LDH muy elevados (más de 1000 U/L).

También se ha empleado la hemodiálisis, así como la administración de antitrombina III y otros derivados de la sangre como el concentrado de plaquetas y el plasma fresco.

Rotura e infarto hepáticos

Desde la descripción de Abercrombie, de la Asociación de la Ruptura Hepática y el Embarazo y hasta 1990, se habían informado en la literatura médica mundial 120 casos de

rotura hepática relacionada con la preeclampsia/eclampsia (75-85 %), con una incidencia de 1x40 000-250 000 embarazos; pero cada día los reportes aumentan asociados a una mortalidad materno-fetal del 50 %, y en alguna literatura llega hasta el 80 % de los casos. El 8 % de las rupturas hepáticas en el embarazo aparecen en mujeres multíparas con edad promedio superior a 30 años.

El infarto hepático resulta, en orden de frecuencia, más raro, ambos procesos tienen predilección por el lóbulo derecho hepático.

La ruptura espontánea del hígado es una enfermedad poco frecuente, pero con elevada mortalidad. Por lo general, está asociada al embarazo, pero puede aparecer también con otras enfermedades hepáticas y rara vez de forma aislada.

Uno de los factores de riesgo descritos es el síndrome HELLP y la exacta naturaleza de la ruptura en estas circunstancias todavía se ignora, aunque existen teorías que intentan explicarla; una de ellas consiste en que la circulación incrementada de sustancias vasopresoras causa un espasmo vascular durante el embarazo, y esta lesiona el endotelio, lo que lleva a la formación de trombos de la pequeña circulación con la consiguiente necrosis y finalmente ruptura.

La ruptura espontánea también puede ocurrir en los casos de adenomas, tumores malignos primarios y secundarios, y hemangiomas. También las alteraciones de la coagulación y la hipertensión pueden estar vinculadas con la ruptura espontánea. Solo muy rara vez la ruptura hepática no presenta ninguna enfermedad de base. Suele afectar el lado derecho del hígado en el 75 % de los casos, mientras que en el lado izquierdo solo afecta al 11 %; ambos lados pueden estar afectados en el 14 %.

Es un cuadro extremadamente grave, cuyo diagnóstico se hace mediante la sospecha clínica dada por:

- Antecedentes de hipertensión.
- Dolor abdominal súbito y distensión.
- Hipotensión o *shock*.
- Punción abdominal positiva.

Exámenes complementarios

- Tomografía axial computarizada y gammagrafía hepática: múltiples defectos de llenado cercanos a la superficie hepática. Afecta al lóbulo derecho en el 90 % de los casos.
- La arteriografía es el mejor método para establecer el diagnóstico.

Tratamiento

Se recomienda la resección hepática parcial o la lobectomía. Algunos autores preconizan el tratamiento quirúrgico conservador (empaquetamiento o hepatorrafia), mientras que otros consideran que la cirugía debe ser agresiva desde su inicio, debido a la elevada mortalidad, por lo que recomiendan la ligadura de la arteria hepática.

En la actualidad también se están notificando casos de hematoma subcapsular hepático en la embarazada con preeclampsia/eclampsia, que se caracterizan por dolor abdominal en barra de Chaussier, anemia de moderada a grave y hepatomegalia dolorosa, sobre todo en el lóbulo derecho. El diagnóstico se hace por imagenología (TAC o USD) (Véase figs. 116.1 y 116.2). La USD es muy útil en la evolución y el manejo de estos casos, pues muchas veces se mantienen como un hematoma sin complicarse con rotura, e involucionan hasta su recuperación total, en cambio, otras veces pueden evolucionar a la rotura. Por ello, debe mantenerse al inicio una conducta expectante, según la gravedad del cuadro clínico y la extensión de la lesión.

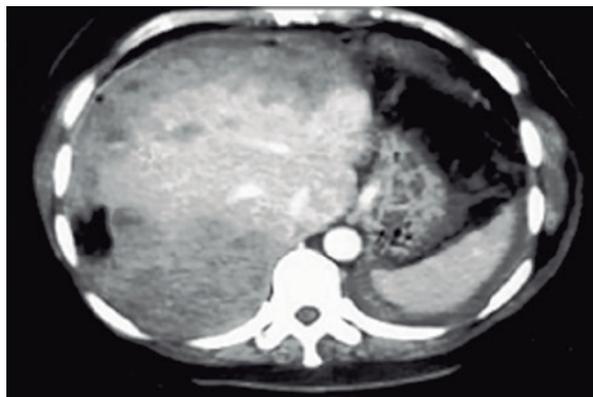


Fig. 116.1. Imagen obtenida mediante la TAC. Se observa el abdomen con rotura hepática en una paciente con eclampsia.

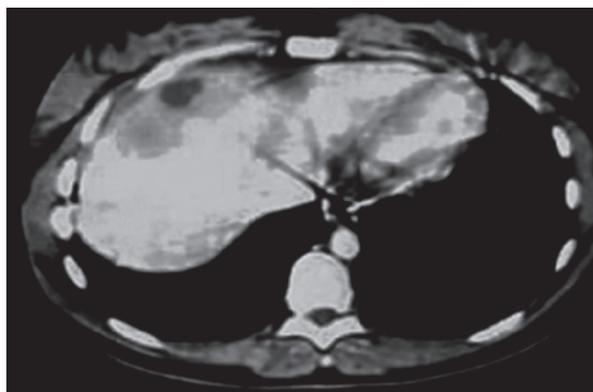


Fig. 116.2. Imagen obtenida mediante la TAC. Paciente con síndrome de HELLP, en cuyo abdomen se aprecia un hematoma subcapsular del hígado.

Enfermedades hepáticas sobreimpuestas al embarazo

Hepatitis viral

Es una enfermedad necroinflamatoria causada por los virus de la hepatitis A, B, C, D, E, F o G, citomegalovirus, virus de Epstein Bar y herpes virus.

Se considera la causa más común de ictericia durante el embarazo. La enfermedad es similar en las mujeres embarazadas o no, con iguales manifestaciones clínicas salvo excepciones, igual mortalidad materna o ligeramente mayor, por lo que el embarazo no es un factor predisponente ni agravante.

Etiología

Hepatitis A. Se transmite por vía oral-fecal, el virus no es teratogénico y no se reporta transmisión vertical madre-hijo, aunque los datos son contradictorios. Sin embargo, sí se notifica aumento de la frecuencia de partos prematuros y mortalidad neonatal. El cuadro clínico se manifiesta por fiebre de poca intensidad, dolor abdominal de tipo cólico hepático, náuseas y vómitos,

elevación de las enzimas hepáticas, otros síntomas gastroenterológicos y niveles de IgM antihepatitis A elevados. Su evolución no difiere del resto de los pacientes con hepatitis A, pero se sabe con certeza que la enfermedad es poco riesgosa, y el empleo de vacunas profiláctico es seguro (Véase figs. 116.3 y 116.4).

Hepatitis B. Se transmite por transfusiones, venoclisis, inyecciones, diálisis, vía sexual y transplacentaria. En este caso sí hay transmisión vertical de la madre al niño en el periodo perinatal, y se estima que más del 90 % de los niños infestados son portadores del virus B, además, es la causa más común de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular a nivel mundial. Las madres que se infectan con el virus de hepatitis B durante el primer trimestre presentan el 10 % de riesgo de transmisión vertical, que se eleva a aproximadamente al 90 % si la infección se adquiere en el tercer trimestre.

Existen muchas pruebas diagnósticas serológicas para comprobar la presencia de hepatitis B, pero solo son necesarias dos para establecer el diagnóstico y la cronicidad de la infección: encontrar el antígeno de la hepatitis B (HBs Ag, proteínas codificadas de ADN viral, localizadas en la superficie de la envoltura del virus) y la inmunoglobulina M antihepatitis B (IgM anti-HBc, anticuerpo de clase IgM con especificidad frente a HBc Ag) e IHbC Ag.

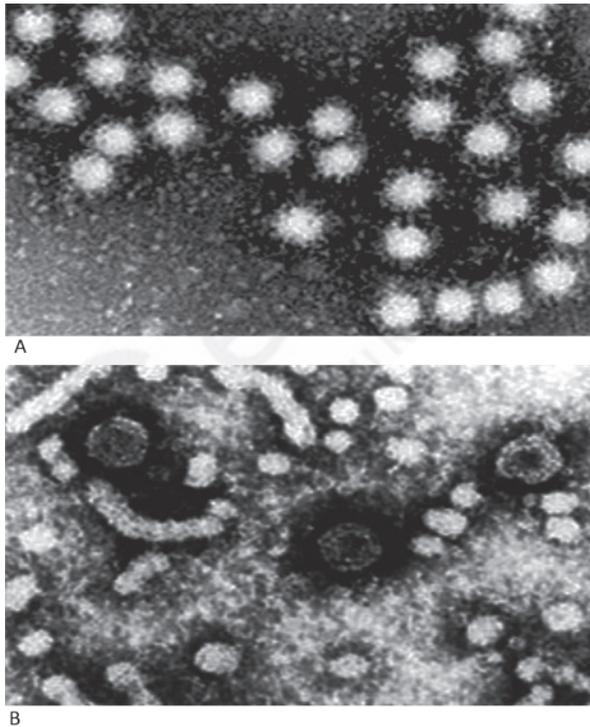


Fig. 116.3. A: Micrografía electrónica de partículas del virus de la hepatitis A de 27 nm, purificadas a partir de las heces de una paciente con infección aguda por el virus de la hepatitis A, y agregadas por el anticuerpo de la hepatitis A. B: Micrografía electrónica de suero concentrado de una paciente con infección por el virus de la hepatitis B, que muestra partículas de los viriones de 42 nm, y partículas de 22 nm, filamentosas y esféricas, del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (132 000 x). Los viriones del virus de la hepatitis D se parecen a los viriones de 42 nm del virus de la hepatitis B, pero son más pequeños, entre 35 y 37 nm; el virus de la hepatitis E se parece al de la hepatitis A, pero es algo más grande, de 32 a 34 nm; el virus de la hepatitis C no se ha visualizado aún con seguridad.

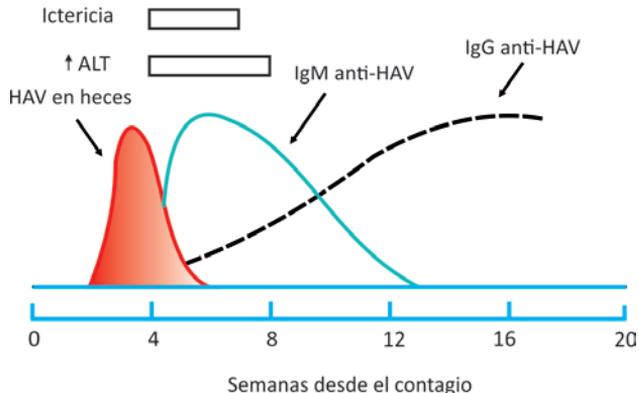


Fig. 116.4. Esquema de los datos clínicos y de laboratorio de la hepatitis A.

El primero aparece de 3 a 4 semanas después de la exposición, y de 1 a 2 meses antes de la aparición del cuadro clínico. Su presencia es patognomónica de esta infección ya sea aguda o crónica. Su nivel empieza a descender con la aparición de la ictericia y se torna negativa a veces antes de que se normalicen los resultados de las pruebas de laboratorio, como serían los niveles de bilirrubinas y transaminasas; en ocasiones, no desaparece hasta varias semanas después de que se hayan normalizado estas. La presencia de IgM anti-HBc señala también la presencia de una infección aguda por hepatitis B. La eliminación de HBs Ag indica por lo general la resolución de la infección y la producción de anticuerpos anti-HBs que va a provocar la inmunidad futura. Un pequeño número de pacientes (0,1-1 %) muere de hepatitis fulminante varias semanas después de padecer la enfermedad.

La transmisión de la enfermedad puede ser parenteral, por vía sexual, en raras ocasiones oral o a través de pequeñas abrasiones. El personal sanitario es un grupo de alto riesgo.

El virus de la hepatitis B es un agente en extremo infeccioso: aproximadamente el 10 % de los individuos, que sufren un pinchazo inicial con una aguja contaminada por un portador, presentan la enfermedad. Del 20 al 30 % del personal de salud, en algunas latitudes presenta pruebas de infección previa; en contraste, menos del 10 % de la población general reporta la infección. A pesar de los métodos modernos de detección de la enfermedad, alrededor del 5 % del total de los casos se transmiten por vía transfusional.

Los neonatos nacidos de madres infectadas por el virus de hepatitis B deberían recibir de inmediato inmunoprofilaxis con inmunoglobulina contra la hepatitis B, y la primera de las tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B. En Cuba, país productor de la vacuna, existe un programa de protección a los grupos de riesgos vulnerables que comprende a los neonatos, además de otros grupos poblacionales, así como un programa de prevención con indicación de estudios IgM HB_s durante el segundo trimestre del embarazo. La hepatitis B tiene alta incidencia de transmisión vertical que rara vez ocurre en el útero, aunque sí sucede durante el momento del parto cuando el feto atraviesa el canal del parto y deglute sangre contaminada. No resultan convincentes los reportes de transmisibilidad a través de la leche materna. El embarazo no supone una contraindicación para recibir la vacuna (Véase fig. 116.5).

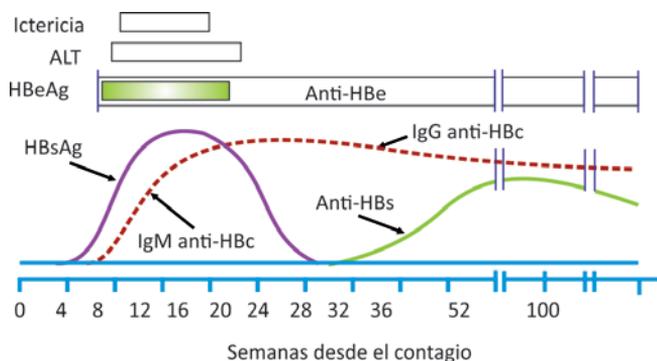


Fig. 116.5. Esquema de rasgos clínicos y de laboratorio característicos de la hepatitis vírica aguda de tipo B.

Hepatitis C. *Hepatitis no A y no B transmitida por la sangre.* En este tipo de hepatitis es poco frecuente la transmisión vertical, y afecta a embarazadas politransfundidas por complicaciones obstétricas que pueden desarrollar después enfermedad crónica del hígado. La transmisión vertical se define como la persistencia de anticuerpos antihepatitis C en el recién nacido por más de 12 meses, y cuya tasa es del 5 al 8 %.

Algunos estudios han demostrado mayor frecuencia de transmisión en el parto por cesárea que vaginal (32 vs 6 %). Sin embargo, esto se debe a que un gran porcentaje de estas pacientes estaban infectadas con HIV. En pacientes HIV-negativas, el riesgo de padecer la afección es similar entre el parto por vía vaginal y la cesárea.

Otros factores que pueden asociarse a un mayor riesgo de transmisión del virus al recién nacido son rupturas de las membranas con más de 6 h y monitoreo fetal invasivo. La terapia recomendada actualmente consiste en el empleo de interferón alfa (5 millones U en plano subcutáneo todos los días durante 4 semanas, para seguir con la misma dosis 3 veces por semana, otras 20 semanas) durante un promedio de 3 meses después de la infección. Un estudio realizado en Alemania recomienda tratar la hepatitis C aguda, pero no se precisa la duración del tratamiento ni el momento para emprenderlo. Muchas autoridades optan por el mejor régimen identificado para el tratamiento de la hepatitis C crónica, que es la administración de interferón pegilado de larga acción más ribavirina, un análogo del nucleósido. La eficacia de tal combinación es mayor que la de la monoterapia estándar a partir de interferón. Dada la intensa reducción que se ha producido en las dos últimas décadas en la frecuencia de la hepatitis C aguda, ya son raras las oportunidades para identificar y tratar a los pacientes con esta enfermedad.

No obstante, los epidemiólogos de los hospitales todavía deberán atender a profesionales sanitarios que con frecuencia se pinchan accidentalmente con agujas contaminadas con hepatitis C; por lo que deberán monitorear la elevación de los niveles de alanina aminotransferasa y del ARN del virus de la hepatitis C después de estos accidentes, solo así es posible identificar la aparición de la hepatitis C aguda, y en tal caso debe iniciarse el tratamiento. No obstante, la terapia interferón + rivavirina se considera contraindicada en el embarazo. No hay evidencias de que la infección por hepatitis C provoque incremento de complicaciones durante el embarazo, en particular si la enfermedad se mantiene clínicamente estable y no hay aumento del riesgo de malformaciones fetales (Véase fig. 116.6).

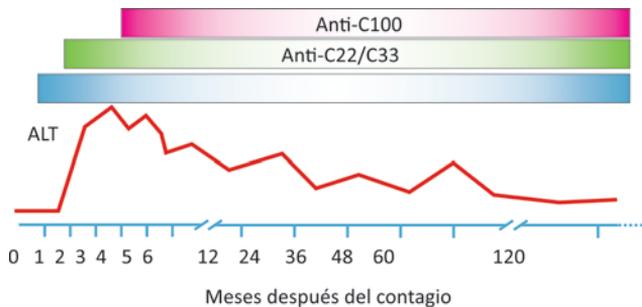


Fig. 116.6. Esquema de los datos de laboratorio en la hepatitis C.

Hepatitis D. Es un virus delta que afecta con poca frecuencia a la embarazada. Su condición de virus parásito hace que dependa de otro para replicarse e infestar (virus B), por lo que las características de la enfermedad son muy peculiares debido a esta relación de los virus B y D.

Hepatitis E. Es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis E, un virus ARN monocatenario positivo y sin cubierta. El virus se transmite principalmente a través del agua de beber contaminada. El resultado es por lo general una infección autolimitada que se resuelve de 4 a 6 semanas, pero a veces se transforma en una forma fulminante de hepatitis (insuficiencia hepática aguda) que puede conducir a la muerte.

A nivel mundial, cada año se registran aproximadamente 20 millones de nuevas infecciones por hepatitis E.

Se conocía como la hepatitis epidémica no A y no B de transmisión fecal-oral. En la India y África, en brotes sucesivos se ha reportado mayor morbilidad y mortalidad en la embarazada (15-20 %). Se caracterizan por colestasis alrededor de las áreas periportales, estasis biliar canalicular e intracelular y un número mayor de cuerpos acidófilos. El primer brote demostrado ocurrió en Nueva Delhi, India (1955-1956).

La hepatitis E es particularmente peligrosa en la embarazada, puede presentarse como una enfermedad hepática fulminante (potencialmente mortal) con tasa de mortalidad que oscila entre el 15 y el 25 %. Al parecer, la hepatitis E es la única que tiene este impacto virulento en la embarazada.

Como resultado de una infección por VHE pueden producirse abortos espontáneos o partos prematuros.

Se sugiere que las células sinusoidales del hígado las puede dañar el VHE, el cual disminuye la capacidad para proteger los hepatocitos de las endotoxinas que se originan en las bacterias que habitan el tracto gastrointestinal. También se anota que los hepatocitos pueden ser lesionados por endotoxinas de forma directa o indirecta por los eicosanoides, que son ácidos grasos poliinsaturados con cadenas de 20 carbonos que causan agregación plaquetaria, inflamación y otras consecuencias.

La liberación de prostaglandinas (un tipo de eicosanoide) puede llevar a una atracción quimiotáctica de neutrófilos inflamatorios, lo cual puede producir una inflamación del tejido por edema y colestasis.

La aguda sensibilidad de las mujeres embarazadas a un efecto mediado por toxinas como este, es bien reconocida y podría explicar asombrosamente la elevada mortalidad de la hepatitis E

en el embarazo, sin embargo, la validez de esta hipótesis y los mecanismos subyacentes celular y molecular exactos no se han confirmado.

Hepatitis F. Virus no aceptado como tal, probablemente una mutante del virus C.

Hepatitis G. El virus se comporta semejante al virus delta con respecto a la hepatitis B, pero en relación con la hepatitis C, coinfesta o superinfesta a pacientes con hepatitis C.

Hepatitis por herpes virus. Se han descrito un número limitado de hepatitis por herpes simple durante el embarazo. Aunque la enfermedad es rara, la mortalidad es alta para la madre y el feto, con mortalidad materna del 43 %. Las características de esta afección incluyen su aparición en el tercer trimestre (edad gestacional media 31 semanas), un cuadro prodrómico con lesiones vesiculares, orofaríngeas y vulvares, ausencia ocasional de ictericia, presencia de coagulopatía en el 91 % de los casos y elevación de las transaminasas sin incremento de las bilirrubinas. La TAC muestra lesiones características, con aéreas múltiples de baja densidad que no refuerzan con el contraste y que corresponden a focos de hemorrágica del hígado. Si no se realiza un diagnóstico correcto y se inicia tratamiento específico, las pacientes pueden presentar deterioro rápido, con diátesis hemorrágica difusa, anuria, coma, insuficiencia respiratoria y muerte.

En la hepatitis herpética la biopsia hepática muestra una patente de necrosis focal que puede hacerse extensiva y con focos hemorrágicos, con escaso infiltrado inflamatorio mononuclear. El diagnóstico se realiza por la presencia de inclusiones intranucleares acidófilas típicas.

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz por biopsia hepática, ya que la enfermedad responde de manera favorable al tratamiento con aciclovir, en dosis de 30 mg/kg/día, que permite una buena evolución de la madre y el feto sin necesidad de acelerar el parto.

Hepatitis por citomegalovirus. La hepatitis por citomegalovirus (CMV) es rara durante el embarazo. Sus características típicas iniciales son fiebre, escalofríos, dolor abdominal, hepatomegalia, significativa elevación de las transaminasas y alto porcentaje de linfocitos circulantes atípicos. El tratamiento consiste en ganciclovir para aquellas formas graves de hepatitis por citomegalovirus. Su uso durante el embarazo debe ser prudente, pues se ha demostrado teratogenicidad en animales.

Hepatitis autoinmune. Su evolución durante el embarazo es impredecible, sin embargo, aumenta claramente la morbimortalidad materna, en particular en presencia de enfermedad hepática descompensada. Las tasas de pérdida fetal oscilan entre el 14 y el 33 %. En relación con el tratamiento, se ha indicado el uso de esteroides, que son seguros durante el embarazo, y deben ser administrados en forma prolongada para mantener la remisión. El papel de la azatioprina es controversial. Excepto la hepatitis C, el resto no es más frecuente ni tiene mayor gravedad en la embarazada.

Cuadro clínico

- Fiebre.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Fatigas.
- Ictericia frecuente.
- Puede tener un desarrollo fulminante hasta la necrosis masiva que debe sospecharse, si hay vómitos, dolor epigástrico, cefalea intensa, delirio y confusión mental. La hepatitis no A no B se ha considerado la causa más frecuente de fallo hepático fulminante.
- Tendencia al aborto y parto pretérmino.

Exámenes complementarios

- Pruebas serológicas o marcadores vírales.
- Aumento significativo de las aminotransferasas de 500 a 1000 U/l (es la primera prueba que se altera).
- Aumento de la bilirrubina varios días después de los síntomas prodrómicos, en ocasiones la TGO desciende antes de que culmine la elevación de la bilirrubina; el descenso de la transaminasa glutámico-oxalacética en presencia de ictericia constituye un signo de mal pronóstico.
- Fosfatasa alcalina elevada.

La evolución de las pruebas bioquímicas puede variar ligeramente según el tipo de hepatitis.

Evolución

Casi siempre es satisfactoria, raras veces sobreviene la necrosis hepática masiva o subaguda como una enfermedad fulminante que lleva con rapidez al coma y a la muerte. La necrosis hepática subaguda se asocia a una evolución prolongada y atípica que muchas veces conduce a la cirrosis posnecrótica o a la hepatitis activa crónica.

La evolución clínica de la hepatitis viral en la embarazada no difiere con respecto a la que se observa en la no embarazada con la misma edad, de modo que esta enfermedad no constituye indicación para interrumpir el embarazo a excepción de que evolucione hacia la insuficiencia hepática aguda. La mortalidad varía mucho según las regiones del mundo.

En diversas publicaciones de Asia y Europa Meridional se destaca la mayor mortalidad materna como causa de hepatitis y la mayor pérdida fetal en los casos de malnutrición, es probable que esto también rijan para cualquier parte del mundo donde exista malnutrición.

Hepatopatía tóxica o inducida por fármacos

La mayoría de los compuestos que afectan al hígado provocan una reacción de hipersensibilidad y algunos se comportan como verdaderas toxinas (Tabla 116.4). Son múltiples los fármacos que pueden provocar daño hepático, y las manifestaciones de las reacciones se dividen en dos clases generales: con predominio colestásico y lesión hepatocelular generalizada. Algunos agentes ocasionan una mezcla de estos dos tipos de reacción. Unos dan lesiones típicas de hepatitis tóxicas, otros se comportan como hepatotoxinas en algunos casos y agentes sensibilizantes en otros.

Otros fármacos

- Antidepresivos tricíclicos.
- Esteroides estrógenos.
- Esteroides andrógenos.
- Vitamina A.

Tabla 116.4. Fármacos que pueden provocar algún tipo de lesión hepática

Analgésicos	Antiartríticos y relajantes	Antibióticos	Anticonvulsivos y sedantes	Quimioterápicos	Antihipertensivos y diuréticos
Acetaminofen	Alopurinol	Tetraciclina	Difenilhidantoína	Antimonio	Clorotiazida
Carbamazepina	Carisoprodo	Cloramfenicol	Mesantoína	Arsénico	Clortalidona
Papaverina	Indometacina	Eritromicina	Feniletilhidantoína	Bismuto	Hidralacina
Propoxifeno	Sales de oro	Penicilina	Fenobarbital	Isoniazida	Metildopa
Acetaminofen	Fenilbutazona	Oxacilina	Fenacemida	Nitrofurantoina	
	Probenecid	Rifampicina	Clorpromacina	Ácido paraminosalicílico	
		Estreptomicina		Fenazopiridina	
		Novobiocina.		Pirazinamida	
		Clindamicina		Quinacrina	
		Griseofulvina		Sulfamidas	

Nota: Clorpromacina, tetraciclina, acetaminofen, los tranquilizantes y antidepresivos se describen como los fármacos que con mayor frecuencia causan hepatotoxicidad.

Síndrome de Budd-Chiari

Síndrome no exclusivo del embarazo que se asocia con la ingestión de anticonceptivos orales. El embarazo puede exacerbar estas condiciones por su estado hipercoagulable. Se plantea que es la trombosis vascular más frecuente durante este periodo, pero se desconoce su verdadera incidencia. En la mayoría de los casos asociados con el embarazo, la trombosis de las venas suprahepáticas ocurre relacionada con el parto o en los 2 meses que siguen a este, aunque se ha visto en el segundo trimestre en abortos sépticos por trombosis de las venas hepáticas con hipertensión portal subsecuente. Se han descrito casos más precoces.

Las causas más comunes de la trombosis venosa hepática son los trastornos mieloproliferativos, tales como las trombofilias hereditarias, la policitemia vera y los síndromes mielodisplásicos.

Se caracteriza por:

- Dolor abdominal.
- Inicio súbito de ascitis.
- Hepatomegalia dolorosa.
- Anomalías leves de aminotransferasa y fosfatasa alcalina.
- El líquido ascítico es exudado y en algunos casos contenido bajo en proteínas.

Diagnóstico

Se hace por gammagrafía hepática, donde se observa captación intensa en el lóbulo caudado (se respeta el flujo venoso) con captación leve en el resto del hígado. Con venografía hepática se detecta el sitio de la oclusión vascular. En la biopsia hepática se observa congestión intensa alrededor de las venas hepáticas terminales, sinusoides dilatados y atrofia de hepatocitos subyacentes.

Tratamiento

La trombólisis se trata con estreptoquinasa o alteplasa (TPA) en la trombosis aguda de la vena hepática.

El tratamiento quirúrgico es otra opción con derivación portosistémica (portocava o mesocava) o trasplante hepático.

Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo

Síndrome de Dubin-Johnson

Enfermedad familiar, causada por un defecto en la excreción hepática de aniones inorgánicos o la bilis, que incluye la bilirrubina conjugada. Aunque no es propio del embarazo, puede estar exacerbado por este y presentarse con ictericia en el segundo o tercer trimestre.

Descrito por dos grupos de investigadores, Dubin y Johnson Spring-Nelson, como forma crónica o intermitente de ictericia caracterizada por la presencia en el plasma de bilirrubina, tanto conjugada como no conjugada, más frecuente en países árabes.

Se caracteriza por dolor abdominal, hígado palpable, ligera hiperbilirrubinemia conjugada, fundamentalmente con valores normales de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas.

Es una condición benigna y de buen pronóstico.

Enfermedad de Wilson

Esta es causa infrecuente de ictericia e insuficiencia hepática aguda (IHA). Se basa en un trastorno del metabolismo del cobre. Su identificación temprana es fundamental porque su presentación fulminante es considerada fatal sin la realización de un trasplante hepático.

Diagnóstico

La entidad ocurre de forma típica en pacientes jóvenes, acompañada del inicio abrupto de anemia hemolítica con bilirrubina sérica mayor que 20 mg/dL. Como resultado de la hemólisis, la bilirrubina indirecta está con frecuencia significativamente elevada, comparada con las cifras totales de bilirrubina. El anillo de Kayser-Fleischer está presente en el 50 % de quienes presentan IHA como consecuencia de la enfermedad de Wilson. La ceruloplasmina sérica está típicamente baja, pero puede ser normal hasta en el 15 % de los casos y, a menudo, está reducida en otras formas de insuficiencia hepática aguda. Los niveles séricos y urinarios, al igual que el tisular, pueden confirmar el diagnóstico. Los niveles séricos bajos de fosfatasa alcalina o niveles elevados de ácido úrico sugieren la enfermedad de Wilson. Un índice bilirrubina/fosfatasa alcalina mayor que 2 expresa de manera indirecta enfermedad de Wilson.

Comúnmente la función renal está alterada como consecuencia del daño tubular secundario a la eliminación de cobre.

Conducta

El tratamiento para disminuir rápido el cobre sérico, y de esta manera limitar la hemólisis, debe incluir la diálisis con albúmina, la hemofiltración continua, la plasmaféresis o el recambio de plasma. Una vez establecida la insuficiencia hepática aguda no se recomienda el inicio del tratamiento con penicilamina debido al riesgo de hipersensibilidad para este agente y ser más efectiva la disminución más rápida de los valores del cobre sérico, especialmente cuando la función renal está alterada. Aunque los niveles bajos de cobre sérico deben considerarse como un objetivo del tratamiento, la recuperación es infrecuente sin el trasplante. La enfermedad de Wilson es una de las circunstancias especiales donde los pacientes pueden tener alguna evidencia de cirrosis y se debe pensar que tienen una insuficiencia hepática aguda cuando ocurre deterioro rápido.

Recomendaciones

Las pruebas diagnósticas de la enfermedad de Wilson deben incluir la ceruloplasmina, el cobre sérico y urinario, la relación bilirrubina total/fosfatasa alcalina, el examen con lámpara de hendidura para búsqueda del anillo de Kayser-Fleischer y los niveles de cobre hepático cuando la biopsia hepática es factible.

En pacientes donde la enfermedad de Wilson es la causa de insuficiencia hepática aguda, debe considerarse de forma inmediata la necesidad de trasplante hepático.

Colelitiasis

En el caso de litiasis leve sintomática se recomienda tratamiento conservador. Pueden presentarse complicaciones como pancreatitis, colecistitis o colangiitis, que requieren colecistectomía o colangiopancreatografía por vía endoscópica retrógrada, las cuales son seguras en mujeres embarazadas. Es preferible que la cirugía sea efectuada en el primero o segundo trimestre, debido a que el mayor tamaño uterino hace difícil la colecistectomía en el último trimestre.

Trombofilias

Las trombofilias son un grupo distintivo de anomalías que pueden inducir un estado procoagulante. Se pueden presentar con abortos espontáneos recurrentes, trombosis venosas y arteriales durante la evolución del embarazo; afecta los vasos hepáticos, provoca insuficiencia hepática y complica el embarazo. Dentro de los trastornos procoagulantes existen trastornos hereditarios tales como las deficiencias de proteína S, proteína C y antitrombina III, mutaciones y polimorfismos para el factor V Leiden, metilen-tetrahidrofolato reductasa, enzima convertidora de angiotensina y genes de protrombina; hiperhomocisteinemia; y combinaciones de estas afecciones.

Otros trastornos procoagulantes comúnmente observados son aquellos asociados con el lupus eritematoso sistémico (LES). Este último se asocia con anticuerpos anticardiolipina, anti-coagulante lúpico, y anticuerpos anti β 2 glicoproteína, todos los cuales pueden provocar un síndrome antifosfolípido y anomalías hepáticas que varían entre infarto hepático y embolismos venosos.

Diagnóstico diferencial de las hepatopatías en la embarazada

Ante la presencia de ictericia o cualquier signo de enfermedad hepática durante el embarazo es importante considerar:

- Trimestre del embarazo.
- Grado y naturaleza de las anomalías de las pruebas hepáticas.
- Estado de salud previo al embarazo.
- Antecedentes epidemiológicos de exposición a factores de riesgo.

Ante una paciente sana puede ser útil la clasificación de Knox y Kaplan en cuanto al tiempo de presentación (Véase tabla 116.5).

Tabla 116.5. Clasificación de Knox-Kaplan de la ictericia en el embarazo

1ro. y 2do. trimestres	3er. trimestre
Ictericia en hiperemesis gravídica	Colestasis del embarazo
Colestasis del embarazo	Síndrome de Dubin-Johnson
Síndrome de Dubin-Johnson	Toxemia con afección hepática
	Hígado graso agudo
	Rotura hepática aguda
	Síndrome de Budd-Chiari

Ante una hepatopatía aguda, antecedentes médicos importantes o riesgos epidemiológicos, pueden diagnosticarse adicionalmente en cualquier trimestre:

- Hepatitis viral.
- Cálculos biliares.
- Hepatopatía crónica subyacente.
- Hepatitis tóxica o inducida por fármacos.

Las características clínicas y el grado de alteración de las pruebas bioquímicas tienen sus particularidades que pueden orientar en el diagnóstico diferencial.

Características de las enfermedades hepáticas relacionadas o no relacionadas con el embarazo

La mayor parte de las pacientes embarazadas con ictericia no requieren el ingreso en Terapia Intensiva, realmente esta solo sucede cuando existe peligro inminente para la madre y de forma secundaria para el feto, no obstante, y aunque no es frecuente el ingreso de embarazadas ictericas en Terapia Intensiva, el intensivista debe estar familiarizado con las características de cada una de las entidades que la provoquen, pues a partir de ello realizar adecuado, eficiente y rápido diagnóstico diferencial, que facilite la instauración de una terapéutica precoz y efectiva, en coordinación con el obstetra y el anestesiólogo, lo cual debe redundar en una disminución de la morbimortalidad de la madre y el niño. En este medio, las causas más frecuentes de ingresos de embarazadas ictericas en Terapia Intensiva han estado relacionadas con hígado graso del embarazo, síndrome de HELLP, preclampsia/eclampsia y hepatitis grave (Véase tablas 116.6 y 116.7).

Tabla 11.6.6. Características de las enfermedades hepáticas más frecuentes relacionadas con el embarazo

Enfermedad	Trimestre del embarazo	Ictericia (%)	Otros síntomas y signos	Valores de laboratorio	Incidencia en el embarazo (%)
Hiperemesis gravídica	1ro o 2do	Ligero	Náuseas y vómitos	Bilirrubina <4 mg/dL ALT <200 U/L	0,3-1
Colestasis intrahepática del embarazo	2do o 3ro	20-60 después del prurito	Prurito	Bilirrubina < 6 mg/dL ALT < 300 U/L Ácidos biliares ↑	0,1-0,2
Preeclampsia Eclampsia	2do o 3ro	5-14 Tardío	Edemas, hipertensión, proteinuria, dolor de abdomen superior	Bilirrubina N o < 5 mg/dL ALT < 500 U/L (si > 150 U/L infarto o hematoma) CID7 %	5-10
Síndrome de HELLP	3er	5-14 Tardío	Náuseas, vómitos, malestar, dolor en abdomen superior	Bilirrubina N o ↑ ALT < 500 U/L + fcte < 150 plaquetas < 100 000/mm ³ , hemólisis CID en 20-40 %	0,1 (4-12 en pre-eclámpticas)
Hígado graso agudo	3er	Común	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, confusión encefalopatía, hígado pequeño	ALT < 500 U/L Bilirrubina Amonio ↓ Glucemia ↓ Albúmina Leucocitosis > 15 000/mm ³ CID 75 %	0,008

Tabla 116.6. Continuación

Enfermedad	Trimestre del embarazo	Ictericia	Otros síntomas y signos	Valores de laboratorio	Incidencia en el embarazo
Hepatitis viral aguda	Cualquiera	Común	Náuseas y vómitos; fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia	ALT > 500-1.000 U/L Bilirrubina N o ↑	Idem población general
Enfermedad del tracto biliar	Cualquiera	Si hay obstrucción del conducto biliar común	Náuseas, vómitos, fiebre, dolor del hipocondrio derecho	Si hay obstrucción del conducto biliar común, bilirrubina o glutamil-transpeptidasa	No conocida
Hepatotoxicidad por drogas	Cualquiera	Temprano en hepatitis colestasis	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito, manifestaciones de hipersensibilidad cutánea o sistémicas, encefalopatía	Variables	No conocida

Leyenda: ALT Aminotransferasa de alanina: Aumento por encima del valor normal en la embarazada.

Bibliografía

- Aguila Setián, S. I., et al. (2012). *La Morbilidad Materna Extremadamente Grave, un reto actual para la reducción de la mortalidad materna*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. https://www.unicef.org/lac/morbilidad_materna_full.pdf
- Aziz, A. B., et al. (1997). Prevalence and severity of viral hepatitis in Pakistani pregnant women: a five years hospital based study. *Journal Pakistani Medicina Asociación*, 47(8), 198-201. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9339616>
- Bacq, Y. (1998). Acute fatty liver of pregnancy. *Seminario Perinatal*, 22(2), 134-140
- (2001). Hepatopathies during pregnancy. *Gastroenterology Clinical Biology*, 25(89), 791-98.
- Bacq, Y., et al. (1997). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*, 26(2), 358-364.
- Barbieri, R. L., Repke J. T. (2006). *Trastornos Médicos durante el embarazo*. En: Kasper, B. F. y Hauser, L. J. *Principios de Medicina Interna*. (16ªed.). México: McGraw-Hill, pp. 37-43.
- Beeis, U., Oswald, M. (1998). Cholestasis Therapeutics Options. *Ther Umsch*, 55 (2), 97-109.
- Bellot García, P., Palazón Azorín, J. M. (2008). Enfermedades Hepáticas durante el Embarazo. *Gastroenterología Hepatología*, 31(Spl 1), 16-29. Recuperado de: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=13130553&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoltem=5300&idiomaltem=es>
- Bongard, F. S., Sue, D. Y. (2002). *Critical Care Issues in Pregnancy*. En: Selecky, P. A. *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*. Estados Unidos: McGraw-Hill/Appleton & Lange.
- Brites, D., Rodríguez, C. M., Oliveira, N., Cardoso, M., Braca, C. M. (1998). Corrección de maternal serum bile acids profile during unsodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *Journal Hepatology*, 28(1), 91-98. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537870>
- Calmet, F. (2006). *Síndrome Ictérico*. En: Bussalleu, A., Ramírez, A. y Tagle, M. *Tópicos Selectos de Medicina Interna: Gastroenterología* (432-433). Perú: Sociedad Peruana de Medicina Interna.
- Castro, M. A., Fassett, M. J., Reynolds, T. B., Shaw, K. J., Goodwin, T. M. (1999). Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 181(2):389-95.
- Christine, M., Hunt, M. D., Ala, I., Sharara, M. D. (1999). Liver disease in pregnancy. *American Family Physicians*, 59(4), 829-36. Recuperado de: <http://www.aafp.org/afp/1999/0215/p829.html>
- Colectivo de autores. (1997). *Manual de Diagnóstico y tratamiento de Obstetricia y Perinatología*. En: *Hepatopatías y Embarazos*. La Habana: Editorial Científico Técnica.
- Colectivo de autores. (2010). *Consenso de Procederes en Diagnósticos y Terapéuticos Obstetricia y Perinatología*. La Habana: MINSAP.
- Costero, C. (1993). Hepatopatía del embarazo. *Ginecología y Obstetricia México*, 61(3), 66-71.
- Covach, A. J., Rose, W. N. (2017). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Refractory to Multiple Medical Therapies and Plasmapheresis. *AJP Rep*, 7(4):e223-e225. doi: 10.1055/s-0037-1609041.
- De la Barca, L. L. M., Álvarez, P. A. (1994). *Síndrome de HELLP trabajo para finalizar estudio postgrado nacional de cuidados intensivos*. En: Caballero, A. *Terapia Intensiva*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Domínguez, R. (2008). *Íctero en el tercer trimestre del embarazo*. En: Caballero, A., *Terapia Intensiva*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 1271-1286.
- Elejalde Guerra, J. I., Elcuaz Viscarret, R. (2008). *Temas de Urgencia*. Navarra: Salud Navarra. Recuperado de: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Otras+publicaciones/Libro+electronico+de+temas+de+urgencia/
- Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. (2010). *Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease*. Amsterdam: Elsevier Health Science.
- Figueira, D. R., Anedondo, G. T. (1993). Hepatitis C en el puerperio. *Ginecología Obstetricia México*, 61(5), 127-31.
- Garbari, V., Benítez, G., Moreno, R., García, P. (1986). Tratamiento quirúrgico de emergencia en la ruptura hepática durante el embarazo. *Medicina Venezuela*, 1(1), 279-82.
- González, R., Montara, A. S., Martínez, A., Arias, R. y Sanginés, A. (2013). Colestasis intrahepática del embarazo. *Ginecología Obstetricia México*, 81(11), 652-657. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2013/gom13111d.pdf>

- Gordon, S. C. (1996). Liver Disease. En: Dwaforth, DN., Scott, JR., *Obstetrics Gynecology*. Philadelphia: Saunder.
- Haddad, J., Alonso, E. M. (1964). Ictericas y embarazo. *Revista Medicina Hematológica*, 32(2), 127-34. Recuperado de: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1964/pdf/Vol32-2-1964-4.pdf>
- Hall, J. B. (2005). *Principles of Critical Care*. New York: McGraw-Hill.
- Hall, J. B., Smith, G. A. (2007). *Critical Care Medicine: Just the facts*. United States: McGraw-Hill.
- Ilham Aldika Akbar, M., Mayang Sari, I., Aditiawarman Gumilar Dachlan, E., Dekker, G. (2017) Clinical characteristics of acute fatty liver of pregnancy in a tertiary Indonesian hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 16:1-191. doi: 10.1080/14767058.2017.1393067.
- Knox, T. A., Olaces, LB. (1996). Liver Disease in Pregnancy. *New England Journal Medicine*, 335. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199608223350807>
- Konx, T. A. Kaplan, M. M. (1992). *Pregnancy and liver disease*. En: Taylor, M. B., (ed): *Gastrointestinal Emergencies*. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 510-521.
- Lewis, J.H. (2000). Drug-induced liver disease. *Medicina Clinca North America*, 84(5), 1275-1311. Recuperado de: <http://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125%2805%2970287-X/abstract>
- Llanio, M. R. (1991). *Principales síndromes del sistema digestivo*. En: *Gastroenterología, principios y pruebas diagnósticos*. La Habana: Editorial Científico Técnica, pp. 124-26.
- Liu, J., Ghaziani, T. T., Wolf, J. L. (2017). Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*, 112(6):838-846. doi: 10.1038/ajg.2017.54.
- Lorente Pérez, S., Serrano Aullo, T. (2010). Enfermedades hepáticas propias del embarazo. *Revista Española Enfermedades Digestivas*, 102(8), 505. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v102n8/paciente.pdf>
- Lovesio, C., Bessone, F. (2007). *Medicina Intensiva*. Buenos Aires: Ateneo.
- Marini, J. J., Wheeler, A. P. (2006). *Critical Care Medicine: The Essentials*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Marino, P. L. (2007). *ICU Book*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- McDonald, J. A. (1999). Colestasis of pregnancy. *Journal Gastroenterology Hepatology*, 14(6), 515-18. DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01907.x
- Ministerio de Salud Pública. (2012). Anuario estadístico. La Habana: Ministerio de Salud Pública.
- Monteneo, G. B. (1992). Hematoma subcapsular hepático no roto solo en la preemclapsia. *Ultrasound Medicine*, 8, 43-6.
- Moreira, V. F., López San Román, A. (2010). Enfermedades hepáticas propias del embarazo. *Revista Española Enfermedades Digestivas*, 102(8), 505-201. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v102n8/paciente.pdf>
- Morton, A. (2017). Acute Fatty Liver of Pregnancy-Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol*, 112(8):1342. doi: 10.1038/ajg.2017.133.
- Nureoyhid, B., Khalifee, S. (1992). *Medical Complications of Pregnancy*. En: Hacker N. and More, J.G. (2ed.). *Essentials Obstetrics Gynecology*. Philadelphia: Saunders.
- Ossa, G., Sierralta, A., Nuñez, I., Gallegos, F. (2010). Ictericas: diagnóstico diferencial. En: Paredes, A., Gallegos, F. y Gálvez, D. *Medicina Interna; gastroenterología*. Chile: Universidad de la Frontera.
- Palma, J., et al. (1997). Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind study controlled with placebo. *Journal Hepatology*, 27(6), 1022-1028. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827897801468>
- Phillips, S. (2002). *Hepatic disease*. En: *Gabbe. Normal and problems pregnancy*. (4ta ed). New York: Churchill-Livingstone.
- Pliego Pérez, A. R. (2006). Hígado graso del embarazo. Exposición de dos casos y revisión de la literatura médica. *Ginecología Obstetricia México*, 74, 164-9. Recuperado de: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx
- Pockros, P. J., Reynolds, T. B. (1985). Acute fatty liver of pregnancy. *Dig Dis Sci*, 30(6):601-2.
- Rivas Perdomo, E. (2010). Ictericas en el embarazo. *Revista Ciencias Biomédicas*, 1(1), 102-106. Recuperado de: http://www.revista.cartagenamorros.com/pdf/1-1/14_ICTERICIA_EN_EL_EMBARAZO.pdf
- Santin Rivero, J., Marquéz Suárez, I., Coyoli García, O. (2013). Estudio piloto comparativo entre la colonoscopia virtual y colonoscopia convencional en pacientes con patología de colon. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 11(1), 5-9. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am131a.pdf>
- Savonius, H., Riikonen, S., Gylling, H., Haukamaa, M. (2000). Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Journal Hepatology*, 32(4):323-5.
- Seligsohn, U., Shani, M. (1977). Dubin-Johnson Syndrome and pregnancy. *Acta Hepatologica Gastroenterologica*, 24(3), 167-169. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/883465>

- Shiff, L. (1980). *Enfermedades del Hígado*. La Habana: Editorial Científico Técnica.
- Sherlock, S. (1983) Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat diseases. *Gut*, 24(4):265-9.
- Snyder, R.R., Hankis, G.D. (1986). Etiología y tratamiento del hígado graso agudo del embarazo. *Clinica Obstetricia Ginecología*, 4, 783-94.
- Soni, C., Gutierrez, A., Santa Rosa, F. J., Reyes, A. (2015). Morbilidad y mortalidad materna y factores de riesgo asociados con una urgencia obstétrica. *Ginecología Obstetrica México*, 83(2), 96-103. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2015/gom152d.pdf>
- Sue, D. Y., Vintche, J. R. (2005). *Current Essentials of Critical Care*. Pennsylvania: McGraw Hill Education.
- Toblli, J. E., Engel, H. J., Podzun, I., Gonzalez, G. I. (1992). Proteinuria masiva y Síndrome de Hellp. *Medicina*, 52(2), 157-160.
- Tyni, T., Ekholm, E., Pihko, H. (1998). Pregnancy complications are frequent in ion chain 3 hidroxyacyl crenzi- ma A deshidrogenasa deficiencia. *Americam Journal Obstetricia Gynecology*, 178(3), 603-608. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539533>
- Valdés, E., Sepúlveda, A., Candia, P., Lattes, K. (2010). Hepatitis aguda Viral durante el embarazo. *Revista Chilena Infectología*, 27 (6), 505-512. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v27n6/art03.pdf>
- Vázquez Lima, J. (2012). Guía actuación de Urgencias. Recuperado de: <http://emssolutionsint.blogspot.com/2012/04/guia-de-actuacion-en-urgencias-4ta.htm>
- Vázquez Zapata, G., Paredes Duque, J. E., Paredes Becerra, E. (2008). Correlación Clínico-Patológica (CPC). *Revista Colombiana Salud Libre*, 3(2), 186-198. Recuperado de: <http://revistasojs.unilibrecali.edu.co/index.php/rcslibre/article/download/203/232>
- Villareal Peral, C., Juárez Azpilcueta, A., Wong Chen, F. J., Mejías, I. (1995). Ruptura hepática espontanea en el embarazo. Presentación de un caso. Revisión de la literatura. *Ginecología Obstetrica México*, 63(9), 395-7. Recuperado de: <http://www.worldcat.org/title/ruptura-hepatica-espontanea-en-el-embarazo-presentacion-de-un-caso-revision-de-la-literatura/oclc/69828326>
- Wang, S., Li, S. L., Cao, Y. X., Li, Y. P., Meng, J. L., Wang, X. T. (2017). Noninvasive Swansea criteria are valuable alternatives for diagnosing acute fatty liver of pregnancy in a Chinese population. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30(24):2951-2955. doi: 10.1080/14767058.2016.1269316.
- Weinstein, L. (1982). Syndrome of Hemolysis, elevated line enzymes and low platelet cremet: a serve consequence of hipertensión in pregnancy. *American Journal Obstetricia Gynecology*, 142, 159-167. Recuperado de: www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048...
- Williamson, C., Geenes, V. (2014). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 124(1):120-33. doi: 10.1097/AOG.0000000000000346.
- Yang, M., Sheu, Z., Cheng, Y. (1997). Daute faty liver in pregnancy, a clinic pathologic study, *Cheng Hua Tu Chau Kotsa Chic* 1997; 32(2):74-77.
- Zachariah, U., Goel, A., Balasubramanian, K. A., Eapen, C. E. (2018). The Hibernating Bear-A Good Analogy to Explain Why Acute Fatty Liver of Pregnancy Manifests in Late Pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 113(2):307-308. doi: 10.1038/ajg.2017.462.

SANGRADO EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO, EL PARTO Y SUS COMPLICACIONES

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

La hemorragia, junto a la sepsis y la hipertensión arterial, son las tres grandes causas de morbilidad materna extremadamente grave y de mortalidad materna en el mundo. Aun en los países con mayor desarrollo de la medicina, esta es una causa significativa de muerte materna e, incluso, en gran número de casos, cuando la madre sobrevive, queda mutilada de sus genitales internos.

Existen diversas causas de sangrado en la segunda mitad del embarazo, el parto y el puerperio. El estado de la paciente antes de la hemorragia determina el pronóstico de esta enfermedad, por lo que la atención prenatal y los cuidados intraparto son muy importantes. En muchos casos se puede predecir algunas de las parturientas que tienen mayores posibilidades de sangrar, sobre todo en caso de atonías uterinas.

Una clasificación útil de las hemorragias obstétricas, y fácil de recordar, se muestra en la tabla 117.1.

Tabla 117.1. Clasificación de las hemorragias obstétricas

Hemorragias de la segunda mitad del embarazo	<p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placenta previa Hematoma retroplacentario Rotura uterina <p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rotura del seno marginal de la placenta Vasa previa Afecciones del cuello uterino (cervicitis y tumores)
Hemorragias del periodo de alumbramiento	<p>Antes del alumbramiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inercia uterina Inversión uterina Acretismo placentario Desgarros del canal blando del parto <p>Después del alumbramiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Restos placentarios Atonía uterina Desgarros del canal blando Trastornos de la coagulación

Tabla 117.1. Continuación

Hemorragias del puerperio	Puerperio inmediato: Restos placentarios o de membranas Desgarros mal suturados o sin sutura Atonía uterina Afecciones médicas (trastornos plaquetarios y leucosis) Uso de anticoagulantes Puerperio tardío: Retención de un cotiledón aberrante Endometritis Fibromatosis uterina Coriocarcinoma Afecciones médicas
---------------------------	---

Hemorragias de la segunda mitad del embarazo

Placenta previa

Es la inserción de la placenta total o parcialmente en el segmento inferior del útero. Se notifica una frecuencia entre el 0,5 y el 0,7 % de todos los partos, y afecta más a las multíparas. Aproximadamente el 20 % de los sangrados en la segunda mitad del embarazo se debe a esta causa.

Etiología

Su causa real se desconoce, aunque se asocia con más frecuencia a los factores siguientes:

- Gran multiparidad.
- Tumores uterinos.
- Mujeres con cesáreas anteriores.
- Endometritis.
- Déficit de folatos en la dieta.
- Cicatrices uterinas por miomectomías, histerorrafias y otras causas.

De acuerdo con los cuadros antes señalados, el trastorno parece que se debe a un esfuerzo de la placenta por buscar zonas con mejor nutrición en la cavidad uterina.

Clasificación

Se consideran las variedades siguientes:

- Placenta previa lateral: no alcanza el orificio cervical interno.
- Placenta previa marginal: el borde de la placenta alcanza el orificio cervical interno.
- Placenta previa oclusiva: se divide en:
 - Parcial: Parte del orificio cervical está ocupado por la placenta.
 - Total: La placenta ocupa totalmente el orificio cervical.

El desarrollo tecnológico ultrasonográfico permite una clasificación más precisa: si el borde placentario se encuentra a menos de 2 cm del orificio cervical interno (OCI), se llama placenta previa; si está a más de 2 cm, se denominará inserción baja placentaria.

Cuadro clínico

Sin síntomas previos, aparece un sangrado rojo rutilante cuya característica fundamental es que se torna progresivo o intermitente. La explicación de que esta hemorragia aparece

en ocasiones de forma precoz (antes de las 30 semanas) y otras durante el trabajo de parto, se expone mediante el mecanismo de sangrado de la placenta insertada en el segmento inferior. Se describen tres mecanismos:

- Disociación entre el paralelismo de crecimiento del segmento inferior y el área placentaria.
- Tironeamiento del borde placentario por las membranas, debido a la dinámica uterina.
- Deslizamiento del segmento inferior sobre la superficie placentaria en el borramiento y dilatación del cuello.

Existe además el mecanismo iatrogénico causado por un tacto vaginal impropio que decola la placenta y puede poner en peligro la vida de la embarazada, sobre todo si está lejos de un medio quirúrgico.

Al examen físico se puede hallar un tono uterino normal; el foco fetal está presente, aunque en ocasiones taquicárdico; la presentación fetal es alta y a veces con situaciones viciosas, ya sea pelviana o transversa, debido a que el estrecho inferior está ocupado por la placenta. Al tacto vaginal (contraíndicado para el personal no especializado y lejos de un medio quirúrgico), se toca un reborde placentario o el almohadillamiento característico previo a la presentación, que en realidad se trata de tejido placentario.

Diagnóstico

La mayoría de las veces puede hacerse clínicamente, basado en los hallazgos del examen físico, pero es mediante la ultrasonografía que se establece casi en el 100 %, incluso la variedad. Debe diferenciarse sobre todo del hematoma retroplacentario (Véase tabla 117.2).

Tabla 117.2. Diferencias entre placenta previa y hematoma retroplacentario

	Placenta previa	Hematoma retroplacentario
Hemorragia	Externa	Intraútero
Aspecto de la sangre	Aireada	Oscura
Estado fetal	Generalmente bien	Bienestar fetal afectado
Signos de preeclampsia	No	Sí
Tacto vaginal	Se palpa la placenta	No se palpa
Consistencia del útero	Normal	Hipertónico

Conducta

Está basada en los aspectos siguientes:

- Viabilidad fetal.
- Estado de la paciente.
- Si la paciente está en trabajo de parto o no.

Viabilidad fetal. Si el feto no es viable (antes de las 34 semanas) y el sangrado cesa sin necesidad de reponer sangre, la conducta apropiada es la observación. Con las pacientes a las que se les repone sangre sin riesgos para la vida, con un feto supervalioso, puede tomarse una conducta conservadora y se administrarán esteroides para favorecer la maduración pulmonar fetal.

Si el feto es viable, sobre todo si está a término, se indica la operación cesárea.

Paciente en trabajo de parto. Si ha comenzado el trabajo de parto, este depende de la variedad de la placenta previa:

- En las variedades lateral y marginal, con buen estado materno-fetal, se puede realizar amniotomía e indicar una infusión de oxitocina, lo que logra casi siempre el encajamiento de la cabeza fetal y el cese del sangrado, y con ello se produce el parto transpelviano sin mayores complicaciones.

- La variedad oclusiva requiere la cesárea, aun cuando el feto no sea viable, ya que el sangrado amenaza la vida de la paciente y se le debe practicar la llamada cesárea hemostática.

Ante una hemorragia con manifestaciones clínicas de hipovolemia no se tendrá en cuenta la variedad de placenta previa y se realizará una cesárea de inmediato.

Es importante señalar algunos aspectos prácticos del manejo de la placenta previa:

- Cuando el diagnóstico se hace antes de las 32 semanas, la paciente se debe seguir mediante la ultrasonografía, pues en ocasiones ocurre el fenómeno de la migración placentaria por el desarrollo del segmento inferior del útero.
- Es frecuente el acretismo placentario, lo que agrava el pronóstico y conduce a la histerec-tomía.
- Actualmente mediante la imagenología se puede determinar el grado de relación que existe entre la placenta y la pared uterina, o sea, si es acreta, percreta o increta (véase acretismo placentario más adelante), lo cual es muy importante a la hora de extraer la placenta.
- En la actualidad toda paciente con placenta previa, sobre todo con una cesárea anterior, debe ser estudiada mediante US Doppler, para detectar algún grado de acretismo placentario y estar preparados para el acto quirúrgico.

Hematoma retroplacentario

El hematoma retroplacentario se conoce también como *abruptio placentae* o desprendimiento prematuro de la placenta normalmente insertada, ya que el desprendimiento que ocurre en la placenta previa no se corresponde con este cuadro. El concepto, por tanto, es el desprendimiento parcial o total de la placenta normalmente insertada que se produce antes del parto.

Prevalencia

Se considera que ocurre entre el 0,5 y el 1,5 % de todos los embarazos, aunque sus formas graves aparecen en 1 de cada 500 partos. Cuando el desprendimiento es menos de un sexto de la placenta, el diagnóstico se hace en el alumbramiento.

Etiología

Las dos terceras partes de los hematomas retroplacentarios están asociados a los trastornos hipertensivos del embarazo, aunque el trauma es también una causa descrita, ya sea por accidentes o por la evacuación brusca de un polihidramnios en que la placenta no puede seguir la reducción del volumen uterino y ocurre el desprendimiento.

El déficit de ácido fólico, el aumento de la presión venosa en la polisistolía uterina y la endometritis crónica se han señalado como posibles causas de este grave accidente obstétrico.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de desprendimiento placentario. El diagnóstico en las de menor grado (menos de un sexto de la superficie placentaria) es un hallazgo durante el alumbramiento; pero cuando más del 50 % de la placenta se desprende, es inevitable la hipoxia y la muerte fetal, y pueden presentarse graves cuadros de *shock* con trastornos de la coagulación. De aquí que existan formas leves, moderadas y graves (Véase tabla 117.3).

Tabla 117.3. Clasificación según la gravedad y las manifestaciones clínicas del hematoma retroplacentario

Hematoma retroplacentario de carácter leve	Hemorragia escasa o nula Muy discreta hipertonía uterina Foco fetal presente
Hematoma retroplacentario moderado	Hemorragia externa discreta o ausente Dolor abdominal Hipertonía uterina Signos de sufrimiento fetal
Hematoma retroplacentario de carácter grave	Sangrado oscuro a coágulos Dolor a la palpación uterina Útero de consistencia leñosa Foco fetal ausente Signos de <i>shock</i> materno

Diagnóstico

El diagnóstico básicamente es de tipo clínico, pero puede ser corroborado mediante ultrasonografía que orienta sobre el grado de desprendimiento placentario y el estado de la vitalidad fetal.

Exámenes complementarios

- Hemograma.
- Grupo y factor.
- Coagulograma completo.
- Ácido úrico.
- Creatinina, además de gasometría.

Conducta

Las medidas generales son:

- Asegurar una vía venosa.
- Oxígeno por catéter.
- Sonda vesical y medir diuresis horaria.
- Sonda Levine, si hubo ingestión de alimentos recientes.
- Control de la tensión arterial, si hay hipertensión (ver preeclampsia en el capítulo 118).

Conducta obstétrica

Para aplicar esta conducta, se consideran las variantes siguientes:

1. Con feto vivo no viable: si es posible se practicará la amniotomía, según las características del cuello uterino. Si el estado de la paciente lo permite, se iniciará la inducción y se efectuará el parto transpélvico; pero si pasadas 8 h no se ha iniciado el parto, se hará cesárea.
2. Con feto vivo viable:
 - Se practicará la amniotomía (descompresión uterina) y el parto transpélvico en los casos de:
 - El parto está próximo.
 - Hay bienestar fetal.
 - Hay buen estado materno.
 - Se hará cesárea si:
 - Se afecta el estado fetal.
 - Existe anemia grave.
 - La paciente está en estado de *shock*.

- Siempre que se sospeche desprendimiento grave de la placenta y el parto no esté próximo.
- Hay trastornos de la hemostasia.
- Han transcurrido 8 h de la inducción sin respuesta.

3. Con feto muerto:

- Amniotomía.
- Sedación: 50 mg de prometazina.
- Inducción con oxitocina 5 U en 500 mL de dextrosa al 5 % en venoclisis.
- Siempre que exista riesgo grave para la paciente (*shock*, trastornos de la hemostasia), la cesárea es la vía indicada aun con feto muerto.

Cuando no se realiza histerectomía, se debe mantener en el puerperio inmediato adecuada contracción uterina mediante el uso de oxitócicos de acción prolongada (ergometrina 0,2 mg por vía i.m. cada 6 h; carbetocina 100 µg i.v. o i.m., dosis única).

Rotura uterina

Es un indicador de la calidad de la atención obstétrica hospitalaria; en los lugares donde esta es deficiente, alcanza una frecuencia elevada (trabajos de parto abandonados, situaciones anormales del feto, cicatrices uterinas, etc.), pero cuando existe adecuado nivel de seguimiento del trabajo de parto, es una complicación rara hoy día.

Clasificación

- Rotura activa: Debida a un aumento de la contractilidad uterina ante un obstáculo del parto, p. ej., desproporción cefalopélvica.
- Rotura pasiva: Se presenta en maniobras obstétricas como las instrumentaciones, versiones internas fetales o traumas externos.
- Espontáneas: Por una disminución de la resistencia del útero, p. ej., cicatrices uterinas.

Factores predisponentes

Existen muchos factores que pueden favorecer la ocurrencia de una rotura uterina como son:

- Cicatrices o perforaciones uterinas anteriores.
- Gran multiparidad.
- Anomalías uterinas.
- Gran distensión del útero.
- Instrumentaciones.
- Uso indiscriminado de oxitocina.
- Versiones internas y externas fetales.
- Tamaño fetal.
- Maniobra de Kristeller.

Diagnóstico

- Tener bien presentes los factores predisponentes antes citados.
- Detectar los signos de inminencia de rotura uterina presentes en las de tipo activa que son:
 - Polistolia.
 - Distensión del segmento uterino inferior con elevación del anillo de Bandl.
 - Dolor intenso a la palpación uterina con hipersensibilidad.
 - Tensión de los ligamentos redondos (signo de Fromell).

- Además, al examen obstétrico por vía vaginal se encuentran signos de lucha fetal dados por:
- Bolsas serosanguíneas.
 - Cabalgamiento de los huesos del cráneo.
 - Edema del cuello que hacen sospechar la inminencia de una rotura uterina.

Cuando la rotura está consumada, puede ser completa o incompleta.

Incompleta. Es subperitoneal. Se ve con más frecuencia en pacientes con cesáreas anteriores, quienes sin iniciar el trabajo de parto tienen dehiscencias de la cicatriz en el segmento. En ocasiones, al revisar el útero, después de un parto transpélvico en pacientes con cesáreas anteriores, se encuentra la solución de continuidad con el peritoneo íntegro.

Completa. Cuando ocurren las roturas uterinas activas motivadas por una hipercontractilidad del útero, lo primero que se aprecia es el cese de las contracciones y el alivio inmediato del dolor. Al inicio, el feto tiene hiperactividad y después el foco fetal se hace negativo. La hemorragia vaginal no es copiosa y existe una discordancia entre el grado de sangrado visible y el estado de la paciente que rápidamente se manifiesta el estado de *shock*.

Al examen obstétrico los signos son patognomónicos:

- Elevación de la presentación que a veces se hace inalcanzable al tacto vaginal.
- Palpación fácil de partes fetales a través de las cubiertas abdominales.

En ocasiones la rotura se diagnostica después de extraído el feto, ya sea por instrumentación, parto en pélvica o distocia de hombros, y cuando se hace la revisión manual de la cavidad uterina, se encuentra la solución de continuidad.

Conducta

- Profilaxis: se deben tener presente los factores predisponentes y establecer un control absoluto sobre el uso de la oxitocina.
- Establecer vigilancia calificada del trabajo de parto, de modo que sea capaz de diagnosticar los signos inminentes de rotura uterina que en ocasiones no son muy manifiestos.
- La conducta ante la rotura consumada es:
 - Administrar volumen acorde con el cuadro de *shock* establecido.
 - Realizar laparotomía urgente para practicar histerectomía o histerorrafia, si fuera posible.

Para esta última se requiere de las condiciones siguientes:

- Maternidad no satisfecha.
- Ausencia de signos de infección.
- La sutura debe asegurar la hemostasia.

Cuando el sangrado no es controlado de inmediato y se asocia a déficit en el mecanismo de la coagulación, se debe realizar ligaduras de las arterias hipogástricas.

Existen causas de sangrado en la segunda mitad del embarazo que son menos frecuentes: la rotura del seno marginal de la placenta o la vasa previa. En el primer caso ocurre pequeño desprendimiento del borde placentario, y por escurrimiento sale la sangre hacia el exterior. En la vasa previa se asocia una inserción velamentosa del cordón, la cual hace que los vasos recorran la membrana hasta el mismo orificio cervical, y al romperse sangren.

Es imposible el diagnóstico diferencial con la placenta previa desde el punto de vista clínico, pero al descartar la inserción baja de esta por ultrasonografía y, si es posible demostrar la presencia de la hemoglobina fetal, se debe interrumpir el embarazo, ya que la muerte del feto ocurre debido a la anemia aguda.

Por último, las afecciones cervicales siempre deben descartarse con el espéculo y, excepto en el cáncer avanzado de cuello, el pronóstico con respecto a las pérdidas sanguíneas es bueno.

Hemorragias del periodo de alumbramiento

Hemorragias antes del alumbramiento

Inercia uterina

Se caracteriza porque la actividad contráctil del útero después de la expulsión fetal es insuficiente para expulsar la placenta. Se considera retención de la placenta cuando 30 min después de la extracción fetal no ocurre el alumbramiento.

Factores predisponentes

- Parto prolongado (agotamiento de la fibra muscular uterina).
- Distensión uterina (embarazo múltiple, polihidramnios).
- Uso excesivo de sedantes.
- Fibromatosis uterina.

Diagnóstico

Se establece cuando pasados 30 min de la extracción fetal no hay signos de desprendimiento placentario como los de Kustner y Strassman. El signo de Kustner consiste en que al deprimir con la mano sobre la sínfisis del pubis aparece la elevación del cordón con la pinza previamente colocada a nivel de la horquilla perineal. El signo de Strassman radica en que, al golpear suavemente el útero, el golpe se trasmite al cordón.

Conducta diagnóstica. Ante una hemorragia del periodo de alumbramiento es conveniente orientar el diagnóstico de inmediato, ya que de eso depende tomar una conducta activa y evitar pérdidas innecesarias de sangre.

Son clásicas las cuatro preguntas que debe realizarse, según Botella:

1. Cuándo sangra: si la hemorragia aparece de inmediato a la expulsión fetal no es una atonía, para ello siempre hace falta determinado periodo de acomodamiento del útero; lo más frecuente es un desgarro.
2. Cómo sangra: la hemorragia atónica es "a bocanadas", si ocurre de forma continua y fluida, es un desgarro o un trastorno de la coagulación.
3. Cómo está el útero: cuando el útero está blando, es atónico. Si está contraído, es un desgarro.
4. Cómo está el canal del parto: siempre se debe revisar el canal del parto; aun con la certeza de un trastorno de la coagulación; un desgarro no suturado agrava el cuadro y hace perder el volumen administrado. En el mundo, muchas mujeres han muerto por la simple prolongación de una episiotomía.

Conducta

- Masaje del útero a través de la cubierta abdominal.
- Si la paciente tenía una infusión de oxitocina, esta se mantiene. Se debe tener cuidado con la administración de oxitócicos intravenosos en dosis única, ya que puede causar espasmos en el cuello uterino y retener la placenta aun después de que se haya desprendido.
- Alumbramiento artificial: se introduce la mano más diestra en el útero y la otra se sitúa en el fondo de este a través de la cubierta abdominal. Siguiendo el cordón se busca el borde de la placenta y el plano de clivaje, lo cual provoca el desprendimiento y la extracción.
- Administrar oxitócico de acción prolongada (ergonovina) intramuscular o intravenoso, y mantenerlo como mínimo tres dosis cada 6 h. También se puede introducir cuatro tabletas

de misoprostol de 200 mg en el recto. En todos los casos con riesgo de hemorragia en el periodo de alumbramiento se debe administrar una dosis de carbetocina después de la extracción fetal.

- Ácido tranexámico 1 g en 200 mL de dextrosa al 5 % a pasar en 2 h.

Es importante destacar que esta es una complicación muy grave y que debe movilizarse el equipo de Atención a Materna en Estado Crítico existente en estas unidades, pues no siempre es fácil determinar una histerectomía después de las ligaduras de la arteria hipogástrica, lo cual es vital para la supervivencia. Últimamente se están aplicando técnicas quirúrgicas conservadoras para preservar el útero, sobre todo en mujeres que lo necesitan por no tener una maternidad satisfecha (ver Atonía uterina más adelante). El alumbramiento asistido ha disminuido la frecuencia de esta complicación.

Inversión uterina

Esta complicación aparece cuando en el periodo de alumbramiento el útero se invierte total o parcialmente en forma de dedo de guante. Puede ocurrir con la placenta adherida o ya desprendida.

Etiología

Según Botella, se debe a tres causas:

- Anestesia general con gran relajación del útero.
- Maniobra de Credé realizada intempestivamente.
- Placenta adherente.

Pero aun, estando ausentes estos mecanismos, casi siempre ocurre por impaciencia del operador, que tira del cordón umbilical sin esperar el desprendimiento placentario en un útero algo atónico, todo lo cual se puede evitar.

El tratamiento es la reposición inmediata del útero por presión hacia arriba, comenzando por el límite uterino más próximo al cuello. En ocasiones, solo se logra con relajación bajo anestesia general. La acción debe ser inmediata, puesto que al *shock* neurogénico le seguirá el hipovolémico. Si la reposición por abajo es imposible, se precisa de la laparotomía para incidir el cuello uterino por su parte posterior y reinvertir el útero con pinzas de Allis; a continuación, se emplean oxitócicos intravenosos e incluso intramurales.

Acretismo placentario

Está dentro del grupo de las placentas adherentes (acreta, increta y percreta). Su causa es la relación anormal de las vellosidades coriales en contacto con el miometrio, ya sea parcial o totalmente. Si la relación es más intensa y penetra el miometrio, se llama increta, y si lo atraviesa y llega al peritoneo, percreta. Se trata de cuadros muy graves y se asocia con frecuencia a la placenta previa, ya que en ambas existe en ocasiones un déficit en la zona de nutrición, lo cual hace que las vellosidades busquen mejores condiciones para esta última.

En este cuadro, antiguamente se aseguraba que, si pasados 30 min de la expulsión fetal no se producía el alumbramiento, entonces era necesario la extracción manual; pero hoy día este periodo se acorta mediante el manejo activo del tercer periodo de parto.

Al contrario del cuadro descrito, en la inercia uterina la placenta no se desprende o sale a pedazos, con la consiguiente hemorragia. Se aconseja, entonces, el uso de anestesia general para una adecuada revisión manual de la cavidad uterina acompañada de oxitócicos intravenosos.

Casi siempre la única solución posible es la histerectomía, más aún si se trata de una placenta increta o percreta; pero este diagnóstico solo se determina mediante un examen de anatomía patológica.

Perder el tiempo *curteando* el útero o dando masajes con la esperanza de que cese la hemorragia, puede poner en peligro la vida de la madre.

En la actualidad, para determinar el acretismo placentario durante el diagnóstico prenatal, se emplea la ultrasonografía simple y el estudio Doppler. Por ello, se recomienda excluir el acretismo placentario mediante ultrasonografía bidimensional o Doppler a toda paciente con placenta previa, sobre todo cuando existe el antecedente de una o más cesáreas anteriores, condición que incrementa de manera significativa esta posibilidad. En algunos países se ha empleado con este fin la resonancia magnética nuclear.

La importancia de esta conducta radica en la necesidad de prever el aseguramiento con sangre y hemoderivados, y decidir el momento y las condiciones más oportunos para la terminación del embarazo.

Desgarros del canal blando del parto

En todo alumbramiento existe la posibilidad de un desgarro del canal blando, por tanto, siempre se debe sospechar este problema teniendo en cuenta el tipo de parto, y estar preparados para la sutura de estas laceraciones.

Los desgarros son más frecuentes ante estas situaciones:

- Partos instrumentados.
- Partos distócicos como la variedad occipitosaca o pelviana.
- Macrofetos.
- Vaginas estrechas.
- Partos precipitados.
- La “ayuda manual” para acelerar el periodo de dilatación está contraindicada.

La única solución para el tratamiento de los desgarros es su sutura adecuada, realizada por el personal calificado y con el empleo de una buena fuente de luz.

En ocasiones, el desgarro del cuello uterino se extiende y es necesario la laparotomía con la consecuente histerectomía, la cual debe ser total y se dificulta por el gran hematoma que se forma en el perímetro del lado afectado. Casi siempre, en estos casos lo aconsejable es la ligadura de las arterias hipogástricas para evitar futuros sangrado.

Aún hoy, ante una paciente que se encuentra en situación crítica, se describe el uso de taponamiento a presión, lo que puede salvarle la vida o al menos tener tiempo suficiente para realizar el traslado a un centro superior de atención.

Hemorragias después del alumbramiento

Cuando sucede la expulsión de la placenta, el útero debe contraerse de inmediato para que se cierren los vasos mediante las ligaduras vivientes de Pinard y cese el sangrado. Cuando esto no ocurre, se debe a varios factores como se estudiará a continuación.

Restos de placenta o de membranas

El más mínimo resto provoca que el útero no se contraiga o por lo menos que lo haga en forma insuficiente. Mediante la revisión cuidadosa de la placenta se determinará si está

completa, y la revisión manual o instrumental del útero con cureta roma junto al uso de oxitócicos hará que cese de inmediato el sangrado.

Si el resto de la placenta queda en el útero, generalmente perdura durante días un cotiledón aberrante, y aparece con la endometritis un sangrado tardío del puerperio, que en ocasiones puede ser grave; por tanto, se debe tener mucho cuidado con el curetaje, porque puede aumentar el sangrado y diseminar la sepsis. Casi siempre el uso de oxitócicos de acción prolongada como la ergonovina y los antibióticos resuelve el cuadro, aunque en algunos casos es necesario realizar la histerectomía.

Atonía uterina

Los cuadros que favorecen este estado son los mismos que intervienen en la inercia uterina para expulsar la placenta. La atonía es una complicación grave, en la cual en pocos minutos una paciente puede perder gran volumen de sangre con peligro para la vida. Es muy importante que el especialista que asiste un parto mientras sutura la episiotomía esté bien atento al “globo de seguridad” del útero y a la cantidad de sangre que se está perdiendo, ya que, aunque en ocasiones impresiona ser aparentemente poca, esta puede ser abundante. Esta vigilancia se debe mantener durante 3 h después del parto, pues pasado este tiempo la atonía es rara, a no ser que se asocie a un globo vesical que levanta el útero fuera de la pelvis y dificulta su contracción. La conducta que se debe tomar es la siguiente:

- Masaje uterino externo.
- Administrar oxitócicos: 20 U de oxitocina en 500 mL de dextrosa al 5 % a 20 gotas/min (aproximadamente 40 mL/min.) También puede usarse dos ampullas de ergonovina i.v. lenta. Esta última es la indicada como dosis de mantenimiento i.m. cada 6 h, pues tiene una acción prolongada.
- Actualmente se preconiza el uso de la carbetocina; existen evidencias que demuestran que es más eficaz comparada con el uso de 5 U de oxitocina, con disminución del uso de uterotónicos adicionales (3,1 vs. 9,3 %, $p=0,0067$) y transfusiones de sangre (2,2 vs. 3,6 %, $p = 0,0357$), así como en la revisión de la cavidad uterina y del canal del parto.
- Si se dispone de prostaglandinas, se le inyecta al útero por vía intramural, con lo que se han logrado buenos resultados. El misoprostol se ha notificado como útil, pero no se tiene experiencia al respecto en Cuba con el uso de prostaglandinas por vía intramuscular. El misoprostol puede usarse por vía rectal 4 tabletas de 200 mg.

Si el sangrado es incoercible, mientras se lleva la paciente al salón de operaciones se debe hacer la maniobra del puño-vagina: se introduce el puño en la vagina y con la otra mano se flexiona el útero hacia delante para colapsar las arterias uterinas. También la compresión de la aorta abdominal y el taponamiento del útero pueden y deben realizarse si se está lejos de un centro quirúrgico.

Ante un útero que no se contrae, no se debe perder tiempo realizando medidas paliativas, pues llevar a una paciente exangüe al salón de operaciones agrava el pronóstico de manera extraordinaria.

En los últimos años se ha introducido la cirugía conservadora para el tratamiento de la atonía uterina, muchas de estas pacientes son jóvenes que pueden haber perdido el feto en el parto y es prudente conservarles la fertilidad. B. Lynch ha sido el pionero de estas técnicas, basadas en puntos de sutura para comprimir el útero atónico.

Estos cuadros se deben prevenir, por lo que se tendrá una vena canalizada con trocar grueso en los casos de riesgo, y se mantendrá en los hospitales una reserva de sangre, sobre todo de los grupos difíciles o por lo menos del grupo O negativo.

Hemorragias del puerperio

Durante el puerperio no es infrecuente que aparezcan cuadros de hemorragias, aunque por lo general son menos graves que los que ocurren en el periodo de alumbramiento. Siempre que la evolución de los loquios no se produzca de la manera habitual (de francamente hemorrágicos el primero y segundo días, achocolatados hasta el cuarto y purulentos [loquios albos] después del quinto hasta hacerse serosos más tarde), se debe sospechar que algo está influyendo en la involución normal del aparato genital puerperal. Las posibilidades diagnósticas del puerperio inmediato difieren de las del puerperio tardío.

Se clasifican en :

- Hemorragias del puerperio inmediato: entre 2 y 12 h después del parto.
- Hemorragias tardías del puerperio: después de 12 h del parto y hasta cumplir 42 días.

Hemorragias del puerperio inmediato

Restos placentarios

La presencia en la cavidad uterina de un resto de placenta o membranas no permite, en ocasiones, la adecuada contracción del útero, aunque solo se ha podido explicar por el efecto mecánico que estos producen. Lo cierto es que es necesaria la inmediata revisión de la cavidad uterina con cureta roma, lo cual unido al masaje externo y al uso de oxitócicos resuelve rápidamente la situación. Asimismo, se debe aprovechar este momento para revisar el canal blando del parto (cuello, vagina y vulva) por si existe un desgarro que pasó inadvertido, proceder a su sutura.

Atonía uterina en el puerperio inmediato

Casi siempre se debe a:

- Restos de placenta o membrana.
- Presencia de un globo vesical.

Ocasionalmente cuando han estado presentes las causas señaladas, al describir este cuadro en el periodo de alumbramiento, estas influyen en la calidad de contracción uterina durante el puerperio inmediato. Para solucionar el problema se debe revisar bien la cavidad uterina; se dejará una sonda vesical fija por 12 h, y se administrarán oxitócicos de acción prolongada (ergonovina), aunque a veces hay que llegar a la histerectomía si no ha sido posible mantener el útero contraído con absoluta seguridad para la puérpera.

Afecciones médicas: trastornos plaquetarios y leucosis

Siempre se debe tener presente que una parida puede presentar hemorragias como consecuencia de una afección médica ajena al parto. Debe estar escrito con claridad en la historia clínica, y el obstetra atender las pacientes con trastornos plaquetarios, casi siempre cualitativos, en las que está indicado el uso profiláctico de concentrado de plaquetas (antes, durante y después del parto). También debe valorarse las pacientes en las que se ha usado anticoagulantes, como las cardiopatas con prótesis valvulares, así como el inicio de cualquier afección que influya en los mecanismos de coagulación.

Hemorragias tardías del puerperio

Las hemorragias tardías del puerperio son de difícil manejo porque no siempre existen evidencias de su causa, pero se exponen las más frecuentes, o sea, aquellas que deben ser descartadas.

Retención de un cotiledón

En ocasiones, durante el puerperio se mantiene un sangrado no abundante pero continuo que ameniza a la paciente y que se asocia a signos de infección o no. El diagnóstico se confirma por US y se debe proceder a extraer el cotiledón mediante curetaje junto con la administración de antibióticos sistémicos antes de la intervención y el uso de antibióticos de acción prolongada.

Endometritis

No es la hemorragia el signo que caracteriza las endometritis puerperales, pero en ocasiones con un útero discretamente subinvolucionado, reblandecido y que sangra, se debe pensar en la sepsis que no permite el restablecimiento del endometrio. Esta forma subclínica dificulta hacer una conclusión diagnóstica cierta, pero responde al tratamiento con antibióticos, requiere a veces la reposición de glóbulos si las cifras de Hb descienden por debajo de 8 g/dL.

Fibromatosis uterina

Si la fibromatosis es suficientemente grande para ser palpada a través de las cubiertas abdominales, es fácil concluir que esta es la causa de sangrado. Pero si se trata de miomas submucosos, entonces es más difícil y el US puede ayudar. De todas formas, estos tumores involucionan junto con el útero al cesar el influjo hormonal del embarazo, aunque de forma retardada. Casi nunca es necesario el tratamiento quirúrgico en esta etapa.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es un tumor maligno que procede del trofoblasto, o sea, que es un carcinoma del epitelio coriónico. Puede aparecer después de un embarazo molar (30 %) o después de un embarazo normal, un aborto o incluso un embarazo ectópico. Sus síntomas característicos son una hemorragia irregular en el puerperio tardío asociada a subinvolución uterina. La hemorragia puede ser masiva y suceder perforación del útero debido al tumor con hemorragia interna. En ocasiones las manifestaciones clínicas son consecuencia de las metástasis. Tos y expectoración hemoptoica sugieren compromiso pulmonar.

El diagnóstico es clínico junto a la dosificación de gonadotropina, puesto que el legrado diagnóstico no siempre es concluyente. El Rx de tórax demuestra las metástasis pulmonares.

El tratamiento indicado es el uso de metotrexate y la histerectomía total abdominal con doble anexectomía.

Consideraciones generales acerca de la hemorragia obstétrica

Se deben tener presente algunas particularidades de la hemorragia obstétrica que la hacen diferente en sus manifestaciones clínicas a otros tipos de sangrado del adulto.

Desde el punto de vista fisiológico:

- La volemia de la gestante está aumentada entre el 25 y el 40 % y más aún en el embarazo múltiple.
- Existe disminución significativa de la resistencia periférica.
- Aunque hay incremento de los glóbulos rojos, no está acorde con el volumen plasmático, por lo que se reduce el hematócrito con cifras de hemoglobina generalmente inferiores a 13 g/dL.

- Cada minuto pasan por la placenta 500 mL de sangre.
- La madre tolera perfectamente las pérdidas normales del parto (500 mL) y puede perder entre 1000 y 1500 mL de sangre sin que manifieste hipotensión ni taquicardia importante.

Existen cuadros obstétricos que favorecen la aparición de trastornos de la coagulación, como el síndrome de feto muerto, la sepsis, la preeclampsia, el embolismo de líquido amniótico, así como las coagulopatías que aparecen en aquellas hemorragias de cualquier origen (rotura uterina, placenta previa, hemorragias del alumbramiento, etc.) y que hacen a la embarazada muy vulnerable a cuadros hemorrágicos críticos con seria amenaza para la vida. Por tanto, se hace imprescindible la prevención para estar preparados y que no sorprenda, aun en el medio hospitalario, un cuadro grave de difícil manejo y peor pronóstico. Se debe entonces:

- Identificar las pacientes con riesgo de hemorragia.
- Tener siempre canalizada una vena con trocar grueso en los casos de riesgo.
- Tener disponible sangre y plasma, más aún en aquellos grupos difíciles o por lo menos O negativo.
- Recordar que la preeclampsia es hipovolémica y soporta mal las pérdidas de sangre.
- Vigilar las pérdidas pequeñas, pero continuas, de sangre que van deteriorando a la paciente hasta caer bruscamente en *shock*.
- Aunque los trastornos de la hemostasia no es objeto de estudio en este capítulo, sí se considera vital su diagnóstico precoz, lo cual se puede hacer junto a la paciente, ya que posiblemente cuando el laboratorio remita el resultado, el cuadro sea otro. Se hace referencia al test de Weimer.
- Colocar 5 mL de sangre, preferiblemente la que sale por los genitales, en un tubo seco dentro del puño durante 5-8 min (temperatura corporal).
 - Si se forma el coágulo, no existe trastorno de la coagulación (fibrinógeno más de 150 mg).
 - Si el coágulo se forma, pero se desorganiza al agitar el tubo, existe disminución de fibrinógeno por debajo de 150 mg (entre 100 y 150 mg).
 - No se forma el coágulo; existe una fibrinogenemia grave.
- Se puede perder el 10 % de volumen sin necesidad de reponer sangre.
- Dos litros de Ringer y levantar las piernas después de lograda la hemostasia, elevan la tensión arterial y el pulso rápidamente.
- Es muy importante vigilar la diuresis y mantenerla en más de 30 mL/h.

Aspectos generales del tratamiento

El aspecto más importante en el tratamiento de la hemorragia obstétrica es ahorrar la sangre de la paciente. Ante toda hemorragia anormal estará encaminado a:

- Garantizar adecuado volumen circulatorio.
- Asegurar transporte de oxígeno óptimo.
- Realizar hemostasia de inmediato.

Una paciente en estado crítico puede ser salvada si se logra mantener el volumen minuto cardiaco y el flujo sanguíneo pulmonar y renal. Para garantizar adecuado volumen circulatorio es importante conocer la cantidad de sangre perdida. Existen dos formas de saberlo, ya sea con un recipiente debajo de la mesa de partos que colecciona las pérdidas, o si es en un quirófano por la cantidad de sangre aspirada y el número de compresas utilizadas.

El volumen sanguíneo total se puede calcular de la manera siguiente:

- Peso en kg por 60, si la paciente es obesa o de complexión débil.
- Peso en kg por 70, si es de constitución normal.

- Peso en kg por 80, si es atlética o está en el tercer trimestre.

Cuando se calcula la pérdida en el 20 % (entre 750 y 1000 mL) casi nunca hay modificaciones de la tensión arterial y el pulso, y se manifiesta por pérdida del conocimiento al incorporarse la paciente, lo que debe resolverse con la administración de 1500 a 2000 mL de cristaloides.

Cuando se ha perdido entre el 25 y el 40 % de volumen sanguíneo total (de 1,5 a 2,5 L), existen manifestaciones clínicas con TA sistólica entre 50 y 90 y pulso entre 110 y 130/min. Se deben administrar dos veces la pérdida, distribuida en:

- Un tercio de cristaloides.
- Un tercio de coloides.
- Un tercio de glóbulos.

Cuando las pérdidas son masivas, o sea, que se pierde más del 40 % de volumen sanguíneo total, la reposición será entre 5 y 7 L de la forma siguiente:

- 50 % de cristaloides.
- 25 % de coloides.
- 25 % de glóbulos.

Cuando la hemorragia comienza a tener características graves, se debe comenzar a administrar plasma para el aporte de factores de la coagulación y ordenar, por lo menos, la preparación de concentrado de plaquetas.

El principio básico de todo tratamiento de hemorragia es atender la causa que la provoque, por tanto, no perder tiempo para practicar histerectomía o suturar un desgarró es clave en el pronóstico del caso. Se repetirá todas las veces que sea necesario el enunciado inicial que plantea:

“Ahorrar la sangre de la paciente por sobre todas las cosas”.

Existen otras consideraciones a las que se hace referencia:

En nuestra experiencia, estados de *shock* iniciales con resolución rápida de la causa no requieren de cateterismo de venas profundas, sino que una o dos venas periféricas canalizadas con trocar grueso son capaces de permitir la administración de todo lo necesario para recuperar la paciente.

No obstante, todo estado de *shock* sostenido requiere la medida de la presión venosa central para controlar la administración de líquidos. El cateterismo arterial pulmonar con catéter de balón Swan-Ganz reportado por años como la medida más aconsejable para medir la presión articular izquierda y del volumen minuto cardiaco, no se utiliza en este medio y se considera que no es imprescindible para recuperar una paciente afectada por una hemorragia grave.

Los gases sanguíneos arteriales (PO_2 y PCO_2), así como el pH deben medirse, pues una paciente con hemorragia profusa sostenida, desarrollará acidosis metabólica progresiva. La hemorragia masiva con politransfusión puede hacer sobrevenir una respuesta inflamatoria sistémica con distrés respiratorio grave, y del adecuado manejo ventilatorio dependerá la buena evolución del cuadro o no.

Mantener una diuresis superior a 30 mL/h es la mejor muestra de la adecuada perfusión hística. Si a pesar de la administración de volumen una vez resuelta la causa, la oliguria persiste, está indicado el uso de manitol, de 100 a 200 g en infusión en 24 h o furosemida de 20 a 40 mg por vía intravenosa.

El pH inferior a 7,20 requiere del uso de bicarbonato de sodio.

El sodio y la administración de medicamentos vasoactivos debe valorarse en casos de hipotensión persistente con adecuado reemplazo de volumen. La dopamina por vía i.v. en dosis de

5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ es capaz de aumentar el volumen cardiaco sin comprometer el flujo sanguíneo renal, si se ha logrado previamente la recuperación de la volemia.

Cuando la hemorragia comienza a tener características graves se debe comenzar a administrar plasma para aportar factores de la coagulación.

Criterios de ingreso en terapia para la hemorragia de causa obstétrica

Es muy difícil establecer una “norma” para decidir cuáles pacientes deben ser remitidas a una sala de cuidados intensivos cuando sufren o han sufrido un grave cuadro hemorrágico relacionado con el embarazo, el parto o el puerperio. Tiene una relación directa con la gravedad de la paciente en primer lugar y con el nivel de atención médica y de recursos que posee el centro donde ocurre la complicación. No obstante, deben quedar claros algunos aspectos que son esenciales para mejorar el pronóstico de estos casos:

- Como prácticamente toda hemorragia de este tipo requiere tratamiento quirúrgico, se debe realizar en el lugar donde aparece la complicación y solo después se coordinará con la unidad de cuidados intensivos.
- Toda paciente en estado crítico, donde el cuadro hemorrágico se mantiene aun después de la histerectomía o de otro procedimiento quirúrgico, debe ser evaluada en conjunto por intensivistas, cirujanos generales y ginecoobstetras, mejor aún aquellos que atendieron el caso durante la complicación.

Tienen criterio absoluto de cuidados intensivos los casos siguientes:

- Trastornos de la coagulación.
- Estado de *shock* mantenido, incluso cuando esté resuelto el problema quirúrgico.
- Complicaciones propias del estado de *shock* como la insuficiencia renal.
- Pacientes con afecciones de otro tipo que sangraron y que tiene posibilidades de volver a hacerlo como el síndrome HELLP, la preeclampsia agravada, los trastornos plaquetarios, etc.
- Pacientes que han requerido transfusiones masivas para reponer su volemia.

Sobre la base de esta experiencia, la relación directa, comprensiva, armoniosa entre los hospitales obstétricos y las unidades de cuidados intensivos permite que un número mayor de pacientes se recupere de su estado crítico con menos complicaciones y mejor calidad de vida.

Bibliografía

- Allard S, Greem L, Hunt B J. (2006). How we manage the haematological aspects of Mayor Obstetric Haemorrhage. *British Journal of Haematology*, 164, 177-188.
- American Collage Obstetric and Gynecology (2006) Practice Bulletin Postpartum Hemorrhage, 108,4.
- Aguilar Ponce, S., Safora Enríquez, O. y Rodríguez Izquierdo, A. (2012). La histerectomía obstétrica como un problema vigente. *Revista Cubana Obstetricia Ginecología*, 38(1), 107-116. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100013&lng=es
- Álvarez Toste, M., Salvador Álvarez, S., González Rodríguez, G. y Pérez, D. (2010). Caracterización de la morbilidad materna extremadamente grave. *Revista Cubana Higiene Epidemiología*, 48(3), 129-148. Recuperado de http://bvs.sld.cu/revistas/hie/vol_48_3_10/hig10310.htm
- Awan, N., Bennett, M. J. and Walters, W. A. (2011). Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review at the Royal Hospital for Women, Sydney. *Australian New Zealand Journal Obstetrics Gynaecology*, 51, 210-215. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01278.x
- Barbón Sánchez, A., et al. (2011). Hemocomponentes en la hemorragia obstétrica mayor. *Revista Cubana Obstetricia Ginecología*, 37(3), 341-348. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000300006&lng=es
- Botella Ilusia, Clavero Nuñez.(1980) Tratado de Ginecología. Editorial Científico Tecnica. La Habana.

- Briones, J.C. y Díaz de León Ponce, M. (2010). MATER equipo multidisciplinario de respuesta rápida en obstetricia crítica. *Revista Asociación Mexicana Medicina Critica Terapia Intensiva*, 24(3), 108-109. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2010/ti103a.pdf>
- Colectivo de autores. (2017). Recomendaciones para el manejo de la hemostasia en la hemorragia obstétrica mayor. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Chalouhi, S. E., Tarutis, J., Barros, G., Starke, R. M. and Mozurkewich, E. L. (2015). Risk of postpartum hemorrhage among Native American women. *International Journal Gynecology Obstetrics*, 131, 269-272. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1016/j.ijgo.2015.05.037/asset/ijgo269.pdf?v=1&t=j4jvxf89&s=891325d33ba4b1a5282006d5cecae2693c7a95f7>
- Cortina Rosales, L. y López de Roux, M.R. (2000). Utilización de la sangre y sus componentes celulares. *Revista Cubana Hematología Inmunología Hemoterapia*, 16(2), 78-89. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864
- Cortina Rosales, L.D. y López de Roux, M.R. (2007). Terapia transfusional en la hemorragia obstétrica mayor: Síndrome de transfusión masiva. *Revista Cubana Obstetricia Ginecología*, 33(3), 89-98 Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300006&lng=es
- De la Osa, J. A. (2014). Causas de muertes maternas. *Granma*. Recuperado de <http://www.granma.cubaweb.cu/2012/01/05/nacional/artic07.html>
- Engelsen, I. B., Albrechtsen, S. and Iversen, O. E. (2001). Peripartum Hysterectomy. Incidence and Maternal Morbidity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 80, 409-412. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1034/j.1600-0412.2001.d01-6.x/asset/j.1600-0412.2001.d01-6.x.pdf?v=1&t=j4jz3s9u&s=25f9f476b1108bd1cfc013cc9cc20d20b7b675ae>
- Guasch E, Gilsanz F. (2016). Hemorragia masiva obstetrica: Enfoque terapeutico actual. *Med. Intensiva*, 40 (5), 298-310.
- Guías de prácticas clínicas 2008. (2009). *Ginecología Obstetricia México*, 77(4), 87-128. Recuperado de <http://www.nietoeditores.com.mx/download/gineco/2009/abril/Femego%204.8%20GIAS.pdf>
- Guo, Y. N., Ma, J., Wang, X. J. and Wang, B. S. (2015). Does uterine gauze packing increase the risk of puerperal morbidity in the management of postpartum hemorrhage during caesarean section: a retrospective cohort study. *International Journal Clinical Experimental Medicine*, 8(8), 12740-12747. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613005/>
- Hofmeyr, G., Abdel Aleem, H. and Abdel Aleem, M. A. (2013). Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 7, 13740-7. DOI: 10.1002/14651858.CD006431.pub3
- Holleboom, C. A., Van Eyck, J. and Koenen, S. V. (2013). Carbetocin in comparison with oxytocin in gravel dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Archives Gynecology Obstetrics*, 287(6), 1111-1117. DOI: 10.1007/s00404-012-2693-8
- Leduc, D., Senikas, V., Lalonde, A. B. and Ballerman, C. (2013). Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 30(10). 1212-1220 DOI: 10.1002/14651858.
- Lutomski, J. E., Byrne, B. M., Devane, D. and Greene, R. A. (2012). Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *Annales International Journal Obstetrics Gynecology*, 119(3), 306-14. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03198
- Lynch, B., Coker, A. and Lawal, A. H. (1997). The B Lynch surgical techniques for control of massive postpartum hemorrhage. Five cases reported. *British Journal Obstetrics Gynecology*, 104(3), 372-5. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091019>
- Maged, A. M., Hassan, A. M. and Shehata, N. A. (2012). Carbetocin versus oxytocin in the management of atonic post partum. after vaginal delivery: a randomised controlled trial. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 18(4), 420-449.
- Marshalov DV, Shifman EM, Salov LA, Drobinskaya AN. (2016). Obesity as a risk factor for massive postpartum hemorrhage. *Anesteziol Reanimatol*, 61(4):283-289
- Ordaz Martínez, K. Y., Rangel, R. y Hernández Giron, C. (2010). Factores asociados a la muerte materna hospitalaria en el Estado de Morelos, México. *Ginecología Obstetricia México*, 78(7), 357-64. Recupeado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2010/gom107e.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2005). Informe sobre la salud en el mundo: Día Mundial de la Salud 2005 ¡Cada madre y cada niño contarán!. Recuperado de: http://www.who.int/whr/2005/media_centre/facts_figures_es.pdf

- Patterson, W. M. (1973). Maternal death due to undiagnosed left renal artery aneurysm associated with an absent right kidney. *Proceedings Royal Society Medicine*, 66(8), 761–762. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1645151/>
- Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. (2018). Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*;2:CD012964. doi: 10.1002/14651858.CD012964.
- Simpson KR. (2018). Update on Evaluation, Prevention, and Management of Postpartum Hemorrhage. *Am J Matern Child Nurs*, 43(2):120. doi: 10.1097/NMC.0000000000000406.
- Su, L. L., Chong, Y. S. and Samuel, M. (2012). Carbetocin for preventing postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 18(4), 465-479. DOI: 10.1007/s00415-008-0606-3
- Su, L. L., Chong, Y. S. and Samuel, M. (2009). Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Journal Obstetrics Gynecology*, 31(10), 980-93. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.
- Suárez González, J. A., Carlo Tembo, A., Gutiérrez Machado, M., Corrales Gutierrez, A. y De la Paz Muñiz, H. (2011). Morbilidad obstétrica extremadamente grave y su relación con indicadores maternos y perinatales. *Acta Médica Centro*, 5(1), 11-15. Recuperado de <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/544/710>
- Suárez González, J. A., Gutiérrez Machado, M., Corrales Gutiérrez, A., Cairo González, V. y Pérez Viera, S. (2011). La histerectomía obstétrica como terapéutica segura en la Morbilidad extremadamente grave. *Revista Cubana Obstetricia Ginecología*, 37(4), 481-488. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n4/gin05411.pdf>
- Suárez González, J. A., Gutiérrez Machado, M., Corrales Gutiérrez, A., Benavides Casal, M. E. y Carlos Tempo, D. (2010). Algunos factores asociados a la morbilidad materna extremadamente grave. *Revista Cubana Obstetricia Ginecología*, 36(2). Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v36n2/gin02210.pdf>
- Westhoff, G., Cotter, A. M. and Tolosa, J. E. (2013). Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 1(7), 11-14. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub2
- Wong, T.Y. (2011). Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review in a tertiary obstetric hospital. *New Zealand Medical Journal*, 124(1345), 34-9. Recuperado de: <http://search.proquest.com/openview/171f8687a13fae192fcc490d3e0b9272/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1056335>
- World Health Organization. Maternal mortality in 2000. (2000). Estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. Recuperado de: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241596213/en/index.html>

PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

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

Los trastornos hipertensivos complican del 10 al 25 % de todos los embarazos y son los mayores contribuidores a la morbimortalidad perinatal y materna, por lo que su manejo es de extraordinaria importancia para los médicos que tratan mujeres embarazadas, ya sean obstetras, internistas, médicos generales o intensivistas. Entre las principales causas que provocan morbilidad materna extremadamente grave, se encuentran los trastornos asociados a la hipertensión arterial con complicaciones vitales que pueden influir, incluso, en la mortalidad materna.

Clasificación

La clasificación más aceptada por la mayoría, y la empleada en Cuba actualmente, es la del American College of Obstetrics and Gynecology:

- Preeclampsia/eclampsia.
- Hipertensión crónica asociada al embarazo.
- Hipertensión crónica más preeclampsia sobreañadida.
- Hipertensión gestacional, tardía o transitoria.

Preeclampsia

Todos los que estudian la preeclampsia reconocen que es una enfermedad crónica dentro del contexto del embarazo, es decir, la fisiopatología precede a un reconocimiento de la alteración, en muchos casos en unos meses.

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo y multisistémico, específico del embarazo, con gran heterogeneidad en su evolución, conocida como la enfermedad de las teorías con relación a sus causas y fisiopatología. Es la complicación médica más frecuente durante el embarazo y constituye un problema de salud pública en el mundo. Su incidencia se estima entre el 6 y el 8 % del total de todos los embarazos, pero es siete veces mayor en muchos países subdesarrollados según factores socioeconómicos, culturales y raciales, que llega en las primigestas a oscilar entre el 10 y el 20 %, y en diabéticas y embarazos múltiples hasta el 30 % según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Es la primera causa de muerte materna en los países desarrollados y entre las tres primeras en la mayoría de los restantes. Es responsable de alrededor de 50 000 muertes maternas por año en el mundo, el 12 % de todas las muertes maternas a nivel mundial y entre el 18 y el 20 % de las muertes directas.

En Cuba se ha logrado una reducción de la mortalidad por hipertensión arterial asociada al embarazo en los últimos años, con tres fallecidas en 2011, cuatro en 2012 y 2013, y dos en

2014 con tasas de 2,3; 3,2; 3,2 y 1,6/100 000 nacidos vivos respectivamente. Ocupa el tercer lugar entre las causas directas de muerte, a pesar que complica entre el 15 y el 20 % de todos los embarazos. También se asocia la preeclampsia con el 15 % de la prematuridad, aumento del 20 % de la mortalidad fetal y en 20 veces la perinatal, situación que pudiera atenuarse con la estandarización en el manejo de los servicios de salud y la utilización de guías clínicas que incluyan la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

Tradicionalmente se ha definido la preeclampsia como la concurrencia de:

- Hipertensión arterial: definida por 140/90 mmHg o más, o 30 mmHg por encima de la presión sistólica o 15 mmHg por encima de la presión diastólica basal, después de las 20 semanas de embarazo y con preferencia en el tercer trimestre, durante el parto y en el puerperio durante las primeras seis semanas. Las cifras deben constatarse, al menos, en dos ocasiones en un periodo de 6 h.
- Proteinuria: mayor que 300 mg en 24 h.
- Edema: en cara y manos, con aumento de peso brusco. Aunque este elemento cada día presente menos valor diagnóstico.

Con relación a cada uno de estos criterios se hace referencia en detalle.

Hipertensión arterial. Este es el elemento diagnóstico más importante en la entidad, o sea, tiene que haber cifras elevadas de tensión arterial para hacer el diagnóstico en cualquiera de sus formas de presentación. Las cifras mencionadas antes no son los únicos criterios que se han manejado como cifras tensionales anormales. Estudios epidemiológicos sugieren que presiones diastólicas de 75 mmHg en el segundo trimestre y de 85 mmHg en el tercero, deben considerarse el límite superior de la normalidad. Al menos deben advertir al médico de la posibilidad de un ascenso posterior. Otros dan importancia a la tensión arterial media ($PAM = [PS + 2PD] / 3$) mayor que 105 mmHg, aunque hay algunos que mencionan 95 mmHg e incluso 90 mmHg en el tercer trimestre. En algunas ocasiones solo aparece una hipertensión significativa y ya se puede hacer el diagnóstico.

Proteinuria. Se acepta actualmente que el límite superior normal de proteinuria en una orina de 24 h es 300 mg, sin embargo, su presencia no garantiza la existencia de preeclampsia, ya que puede ser detectada en pacientes con enfermedades renales parenquimatosas o nefrosclerosis. La mayor parte de los expertos opina que el diagnóstico de preeclampsia es difícil si la proteinuria no existe, aunque la endoteliosis glomerular se ha observado en pacientes sin proteinuria. Esta afección puede ser masiva (12-15 g), aunque lo más frecuente es que esté entre 300 mg y 1 g. La proteinuria intensa (mayor que 3,5 g/24 h) se asocia con aumento significativo de la mortalidad perinatal. Las anomalías histológicas se correlacionan en gravedad con las cantidades de proteína excretada.

La proteinuria puede ser también un signo tardío en la evolución de la enfermedad, tanto es así que del 5 al 10 % de las eclámpticas presentan un comienzo de las convulsiones antes que aparezca la proteinuria. Se ha evaluado también la significación de una proteinuria anormal sin antecedentes de enfermedad renal conocidos y sin hipertensión. La mayor parte de estas pacientes presentan una enfermedad renal crónica no detectada y muchas desarrollan hipertensión en la medida que avanza el embarazo. Los resultados del embarazo son pobres, ya que hay aumento de las pérdidas fetales, parto pretérmino y crecimiento intrauterino retardado (CIUR).

Se ha introducido el concepto de proteinuria gestacional para delimitar aquellos casos donde aparecen de manera fortuita cifras alteradas de proteinuria, sin tener otros elementos para clasificar a la paciente en una preeclampsia, o sea, donde no hay hipertensión arterial.

Edema. En el 80 % de las embarazadas normales se desarrolla edema periférico y esto no afecta el porvenir del feto. El edema "anormal" es el que toma la cara, las manos (los dedos) o es generalizado, aunque este es habitual y fisiológico en embarazadas normales. En la preeclampsia, el edema es más frecuente y más pronunciado que en el embarazo normal, pero la diferen-

ciación de los dos tipos de edema, si es que hay dos, es un desafío. La ganancia de peso brusca y excesiva tiene valor diagnóstico, aunque no es indispensable; 900 g en una semana o 2700 g en un mes hace pensar en preeclampsia, se le atribuye a la retención anormal de líquido, que es demostrable por lo común antes de que comiencen los signos de edema “anormal”.

La preeclampsia tiene una incidencia del 7 % y representa del 50 al 70 % de todos los casos con hipertensión arterial que complican el embarazo. Puede ocurrir antes de las 20 semanas asociada con mola hidatidiforme de crecimiento rápido, en los embarazos gemelares y con el *hydrops* fetal.

Tradicionalmente se planteaba que la preeclampsia es mucho más frecuente en nulíparas, por lo que el diagnóstico en una múltipara es a menudo erróneo, ya que es rara en ausencia de embarazo múltiple, hipertensión arterial crónica o diabetes. Con las nuevas teorías fisiopatológicas que involucran elementos inmunológicos y genéticos, el papel de la figura masculina en la pareja ha venido a explicar la presencia de preeclampsia en pacientes con nuevas parejas sexuales, con antecedentes de embarazos y partos anteriores sin alteraciones. A este protagonismo de la nueva pareja se le infiere mayor importancia si este hombre reúne condiciones como la primipatrnidad, ser hijo de una madre que tuvo preeclampsia/eclampsia en su embarazo, o haber tenido antes una esposa con preeclampsia/eclampsia. Puede confundirse con una hipertensión arterial latente puesta de manifiesto en el embarazo o con una enfermedad renal latente. Mientras más temprano sea el comienzo, mayores son las posibilidades de que la preeclampsia esté superpuesta a una de estas dos variantes.

Fisiopatología

Conocida como la enfermedad de las teorías, en la fisiopatología de la preeclampsia se infieren varios elementos que se deben considerar.

Múltiples teorías se han planteado a través de los años, tratando de explicar la heterogeneidad de la presentación, evolución y gravedad de la preeclampsia. Los avances científicos acaecidos en los últimos años van definiendo los mecanismos medulares implicados.

Placentación anormal y flujo uteroplacentario disminuido. En la etapa inicial, la alteración de la placentación en la primera mitad del embarazo con la invasión defectuosa del trofoblasto extraveloso, el fallo de la seudovasculogénesis y de la transformación de las características epiteliales a endoteliales, provocará un incompleto remodelado de las arterias espirales uteroplacentarias para dilatarse y acomodar el creciente flujo sanguíneo, conservando la capacidad para contraerse, que resulta en disminución del flujo uteroplacentario, isquemia, hipoxia y disfunción placentaria que afecta la difusión de gases y nutrientes entre la circulación materna y la fetal.

Numerosas lesiones se han demostrado a nivel de la placenta, consistentes en vasos estrechos y contraídos, infartos macro- y microscópicos, necrosis fibrinoide e hipermaduración de las vellosidades, calcificaciones, villitis linfocítica, villis avasculares y fibrosas, aterosclerosis aguda y hematomas retroplacentarios. Todas estas lesiones son compatibles con la restricción del crecimiento fetal, el bajo peso al nacer, los partos pretérmino, abrupto placentario y la mayor mortalidad fetal y perinatal.

Respuesta inflamatoria. La hipoperfusión uteroplacentaria desarrolla respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y del retículo endoplasmático, y episodios de isquemia reperfusion, con liberación de citocinas inflamatorias expresadas en células trofoblásticas como: FNT- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-27, factor de crecimiento transformador beta, quimiocinas como la proteína inducible 10, además con propiedades apoptóticas, inflamatorias y antiangiogénicas, interferón gamma, proteína quimiotáctica de monocitos, factor de crecimiento de las colonias de los granulocitos-macrófagos, una mayor expresión de receptores toll-like y de radicales libres

de oxígeno, que impone un estrés inflamatorio y oxidativo excesivo a la circulación materna donde desempeña un papel protagónico el eje IL-27-proteína inducible 10 y la IL-6 mediante la activación de las vías JAK/STAT, p38MAPK y PI3K-Akt.

La isquemia uteroplacentaria también es responsable en la liberación de proteínas antiangiogénicas, factores de crecimiento derivados de la placenta, activación de autoanticuerpos dirigidos contra receptores de angiotensina 1 y de factores de transcripción que estimulan genes con respuesta al estrés los cuales amplifican estos procesos, que tienen como diana el endotelio vascular materno, y ello provoca alteraciones estructurales y funcionales de este último.

Disfunción endotelial. Se considera la segunda etapa de la enfermedad. El aumento de la permeabilidad vascular y del agua extravascular conduce a la hipovolemia relativa, proteinuria por endoteliosis glomerular, hipoproteinemia y disminución de la presión oncótica. Las alteraciones del tono vascular por tendencia a la liberación de vasoconstrictores como endotelina, tromboxano A₂, mayor sensibilidad a la angiotensina 2 y disminución de la producción de vasodilatadores como óxido nítrico y la prostaciclina, provocan el aumento de las resistencias vasculares sistémicas y locales, reducción de la perfusión tisular y elevación de las cifras de presión arterial. Precisamente el inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa endotelial, la dimetilarginina asimétrica (ADMA), aumenta durante el embarazo en mujeres con preeclampsia.

Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis. La mayor activación y agregación plaquetaria, activación del sistema de la coagulación e inhibición del fibrinolítico relacionadas también con la disfunción endotelial, es responsable de la tendencia a la microtrombosis y hemólisis intravascular. Se ha demostrado en el suero de estas pacientes, biomarcadores aumentados de daño endotelial como fibronectina, trombosmodulina y el antígeno del factor VIII.

Trastornos metabólicos. Se han identificado problemas metabólicos que potencian el daño endotelial, entre ellos la disliproteinemia con hipertrigliceridemia, aumentos de *lipoproteína de baja densidad* (siglas en inglés, LDL) y *very low density lipoprotein* (VLDL), disminución de lipoproteína de alta densidad (siglas en inglés HDL), hiperinsulinemia con resistencia a la insulina, hiperleptinemia sobre todo en mujeres con índice de masa corporal (IMC) mayor que 25 kg/m², homocisteinemia y bajas concentraciones de adipopectina, citocina derivada del adipocito involucrada en el metabolismo de grasas y carbohidratos aumentadas en el último trimestre, específicamente en la preeclampsia de aparición tardía.

Papel del estrés oxidativo. Ocurre por el desbalance entre la producción de las especies reactivas de oxígeno y los antioxidantes. En la placenta isquémica sucede una situación de isquemia reperusión, de hipoxia-normoxia, que actúa como "gatillante" para enzimas como las xantinoxidasas y NADPH, y se generan los ROS, asociado a la disminución de superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa, vitamina C y vitamina E que actúan como antioxidantes. El estrés oxidativo se transmite a la circulación materna a través de lipoperóxidos como malondialdehído con peroxidación lipídica de las membranas, desnaturalización de ADN y de proteínas, así como mayor activación de neutrófilos y de la cascada inflamatoria. Marcadores de estrés oxidativo se han detectado en la sangre de mujeres con preeclampsia, entre ellos de nitrotirosinas, hidroperóxidos, 8 isoprostanos, xantinoxidasas, peroxinitritos y malondialdehídos.

Aumento de las concentraciones de factores antiangiogénicos. Se han detectado aumentos plasmáticos en la circulación materna de proteínas de origen placentario, con actividad antiangiogénica antes de la aparición de síntomas y signos clínicos de preeclampsia y que se correlacionan con su intensidad, las que se unen a factores angiogénicos e impiden su unión a receptores específicos a nivel endotelial, lo cual evita que ejerzan su papel vasodilatador y angiogénico. La tirosina cinasa 1 soluble similar a la fibrina (sFLT-1), potente vasoconstrictor, aumentado en las nulíparas, mujeres con preeclampsia y en preeclámpticas que desarrollan lupus eritematoso y glomerulonefritis, se une a los factores de crecimiento derivados del endotelio (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PGF), dos potentes agentes angiogénicos, que contribuyen a

la proliferación trofoblástica y la implantación normal. Estos factores y el factor de crecimiento placentario urinario también están disminuidos en la preeclampsia. La endoglina, coreceptor de los factores de transformación b1 y b2 y su forma soluble, impiden esta unión, con lo cual favorecen la disfunción endotelial. Ambas proteínas tienen un efecto sinérgico al producir mayor proteinuria y elevación de enzimas hepáticas, disminución significativa del recuento de plaquetas, estando implicadas en cuadros de preeclampsia grave y síndrome de HELLP de inicio precoz y evolución más grave.

Proteínas expresadas en el genoma vinculadas con la fisiopatología de la preeclampsia (proteómica). Un estudio realizado en 2009 reconoció a 11 proteínas con estas características, las que han comenzado a emplearse como biomarcadores en la preeclampsia. También se mencionan las ficolinas activadoras de la respuesta inflamatoria y la serpina 1 que inhibe el sistema calicein-quinasa y activa el sistema renina-angiotensina. Un patrón diferente de glicosilación de ApoE en mujeres con preeclampsia se señala. La pentraxina larga (PTX3), producida por varias líneas celulares como la trofoblástica, está aumentada y relacionada con la inflamación, disfunción endotelial y la disfunción multiorgánica.

La genómica en la preeclampsia. En los últimos años ha aportado valiosa información sobre la predisposición familiar para presentar preeclampsia, incluso madres con genotipo autosómico recesivo o dominante y penetración incompleta y alteraciones en la expresión genética paterna. Mujeres que la madre presentó preeclampsia y las que salieron embarazadas de hombres que tuvieron hijos con otra mujer que padeció preeclampsia, duplican el riesgo de tener este trastorno, lo cual evidencia el papel paterno en esta complicación.

El polimorfismo genético funcional en el gen COMT, localizado en el cromosoma 22 que codifica una enzima clave en la degradación de las catecolaminas, y variaciones en el gen MTHFR que se asocian a elevación de homocisteína, y se relaciona con el anterior, se han descrito.

La delección del gen que codifica ECA con aumento de su actividad y resistencia a los IECA, sin aumentar la síntesis de angiotensina 2, también se demostró en pacientes que sufrieron preeclampsia. Además, se han encontrado varios polimorfismos en los genes que codifican el sistema renina angiotensina (SRA), la IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa e IL-10. Los polimorfismos también afectan a enzimas consideradas protectoras como el epóxido hidrolasa que actúa sobre partículas oxidativas, evitando su efecto dañino. Por su parte, el factor de crecimiento epidérmico combinado con heparina, que ejerce un efecto protector, manifiesta deficiente señalización en la preeclampsia, lo cual altera la supervivencia del trofoblasto, su invasión y diferenciación, y conduce a una pobre perfusión placentaria. La desregulación de la expresión genética placentaria de la quimiocina Rantes, es otro hallazgo en esta entidad.

Muerte celular programada. Es un proceso importante en el desarrollo y morfogénesis embrionaria. El trofoblasto es un tejido epitelial en expansión y renovación. La apoptosis es un proceso sincrónico y oportuno encaminado a garantizar la renovación constante de su estructura. Se desarrolla por señales del interior de la célula o externas, con participación de enzimas pro- y antiapoptóticas que activan e inhiben el sistema de las caspasas.

En la preeclampsia se reporta el aumento de apoptosis del trofoblasto vellositario, intravascular e intravascular intersticial que se relacionan con el fenómeno de invasión defectuosa del trofoblasto y anormal placentación, así como se pierde esta sincronía, con incremento en la fusión y proliferación del citotrofoblasto, al igual que el proceso de degradación subcelular, por lo cual el mayor flujo material celular hacia el sincitiotrofoblasto impide que la cascada apoptótica se complete en tiempo, entonces, se viertan a la circulación nodos sincitiales apoptóticamente incompletos, y que partes necróticas se desprendan y liberen sus componentes intracelulares parcialmente degradados, independientes de energía, sin total envoltura de membrana como un proceso caótico, incapaces de ser fagocitados, liberando enzimas que dañan los tejidos, proceso denominado aponecrosis.

Función de las micropartículas en la preeclampsia. Fragmentos microscópicos generados de la membrana celular y el citoplasma de diversas células, sujetas a variables estímulos, son liberados a la circulación con una composición lipídica y proteica, e intervienen en la comunicación intercelular y la hemostasia en condiciones fisiológicas, o pueden participar en mecanismos fisiopatológicos si transportan determinados componentes patogénicos. Varían en tamaño, origen, componentes y propiedades antigénicas. En la preeclampsia están aumentadas las micropartículas de origen plaquetario, eritrocítico, leucocitarias, de células T supresoras y placentarias con responsabilidad en la disfunción endotelial, la activación inflamatoria y de la coagulación vía factor tisular y el desbalance angiogénico.

Respuesta inmune materna en la preeclampsia. El embrión implantado puede ser objeto de varias agresiones inmunológicas, como la lisis mediada por células, lisis por anticuerpos citotóxicos asociados a complemento hemolítico y lisis por linfocitos NK, de las que se protege por su propia antigenicidad, resistencia intrínseca a la lisis, liberación de citocinas e inmunosupresores locales y por el antígeno leucocitario humano G, gen clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. Se describe una fase inicial de reacción inmunológica materna al aloimplante y una segunda de tolerancia alogénica.

En la preeclampsia se describe menor expresión y secreción del HLA-G en la circulación materna y también aumento de las células CD4(+)/HLA(-)DR(+) y CD3(+)/NK, y disminución de linfocitos T y de la subpoblación CD3(+)/CD25(+). Se observan niveles elevados de IL-6, FNT- α y neopterin, a diferencia de los controles, especialmente en la preeclampsia grave. Otra alteración inmunológica importante es la pérdida del predominio de linfocitos T Th2 que producen las IL-4, IL-6 y IL-10 en favor de los linfocitos T Th1 que segregan IL-2 y IF- γ y la relación linfocitos Th17/Treg.

Complemento hemolítico. Bajos niveles de ficolinas que activan la vía lectina unida a la manosa del complemento, disminuyen la actividad opsonofagocítica necesaria para remover material derivado del trofoblasto que entonces es liberado a la circulación materna. La mayor activación del complemento vía lectina unida a la manosa aumenta la producción de C5a, C4d, C5b9 que amplifican la respuesta inflamatoria e inducen mayor liberación de factores antiangiogénicos. Niveles reducidos de C1q que interviene en la migración trofoblástica, remodelado de arterias espirales y la normal placentación se han reportado. La vía alternativa, activada por aumentos del factor Bb, se asocia con disminución del factor de crecimiento de la placenta y desarrollo de preeclampsia tardía. La activación de C3aR por autoanticuerpos induce aumentos de sFlt-1.

Sistema renina angiotensina en la preeclampsia. La angiotensina 2 actúa a través del receptor AT1 localizado en varios tejidos que incluyen el sincitiotrofoblasto. Durante el embarazo se produce aumento de la producción de renina extrarrenal y angiotensinógeno por el hígado, secundario a la acción de los estrógenos, mientras decrece la producción de la ECA y la sensibilidad a la Ang 2. En adición al sistema renina angiotensina sistémico existe un sistema renina angiotensina útero-placentario placentar y decidual. En la preeclampsia están disminuidos la renina, la Ang1 y la Ang2, pero ocurre una exagerada respuesta presora a la Ang2, con evidencias de la presencia de autoanticuerpos IgG contra el receptor de la angiotensina 1. En las células trofoblásticas humanas, estos anticuerpos activan la NADPH oxidasa y la producción de ERO, la producción del IPAI-1 que afecta la placentación y actúa sobre células mesangiales, degradando la matriz extracelular e incrementando el depósito de fibrina subendotelial que determina proteinuria y disminución del filtrado glomerular. Al unirse a células endoteliales y vasculares causa vasoconstricción. También estimulan la liberación por la placenta de proteínas antiangiogénicas como endoglina y Stf-1. Estos autoanticuerpos, además, se han relacionado con la disrupción de la barrera hematoencefálica y algunas manifestaciones encefálicas en la preeclampsia grave y

con el incremento de malformaciones fetales, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, fallo renal, prematuridad y síndrome de Potter.

Actividad de leucocitos, macrófagos y células dendríticas en la preeclampsia. Varios estudios han demostrado aumento de la activación de los leucocitos como respuesta a citocinas inflamatorias, aumento de la translocación al núcleo del FTKB con mayor liberación de ERO, 1L-8, FNT- α , IL-6 y mayor expresión de integrinas CD-64, CD11b y L selectina, con incremento de la interacción leucocitaria y plaquetaria con el endotelio a través de la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM Y PECAM-1.

La leucocitosis se ha asociado con la disminución de la apoptosis de los polimorfonucleares y con el aumento de la liberación de enzimas proteolíticas granulares. De modo sorprendente la expresión de los receptores *toll-like* 2 y 4, está disminuida en los neutrófilos de estas pacientes. Mayor actividad de los macrófagos y células dendríticas, a nivel decidual y de placenta, con niveles elevados de FEC-GM en la placenta y plasma materno, es otro de los hallazgos en las pacientes grávidas con preeclampsia.

Otro trastorno señalado en la preeclampsia y en situaciones con crecimiento intrauterino retardado es la disminución en los niveles de heme oxigenasa-1, enzima microsomal con propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias y antiapoptóticas, relacionada con los trastornos en el remodelado de las arterias espirales uterinas.

Diagnóstico

En el diagnóstico de los trastornos hipertensivos durante el embarazo es fundamental conocer la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia e identificar si la hipertensión estaba presente antes de la gestación, fue detectada en las primeras 20 semanas del embarazo, o si ha aparecido durante la segunda mitad o durante el puerperio, si existe proteinuria; la presencia de síntomas y signos acompañantes como cefalea, acufenos, vómitos, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, edemas blandos que adquieren mayor relevancia en las manos y la cara, o hiperreflexia osteotendinosa, *clonus* y fosfenos, los que en ocasiones no están presentes; y la aparición de manifestaciones que expresen el compromiso de uno o varios órganos como riñón, hígado, pulmón, corazón, cerebro o el sistema de la coagulación, conocido como preeclampsia grave. El comienzo de convulsiones tónico-clónica generalizadas y depresión de la conciencia, sin causa específica, se correspondería con el diagnóstico de eclampsia.

Los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia son:

- Nuliparidad y añosas >40 años.
- Obesidad con IMC >34 kg/m².
- Antecedentes familiares de preeclampsia-eclampsia.
- Preeclampsia en una gestación previa.
- Hipertensión arterial crónica.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes mellitus pregestacional, resistencia a la insulina.
- Gestación múltiple, fertilización in vitro, mola hidatiforme.
- Presencia de trombofilias, síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico.
- Control prenatal inadecuado.
- Desfavorables condiciones socioeconómicas.

Puede acompañarse de alguno de los componentes del llamado síndrome fetal, que consisten en crecimiento intrauterino retardado, oligohidramnios, desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino, muerte fetal o perinatal.

Los criterios diagnósticos de la preeclampsia grave son:

- TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 110 mmHg o ambas en dos determinaciones separadas 4 h, con la paciente en reposo en cama.
- Proteinuria ≥ 2 g en orina de 24 h.
- Oliguria ≤ 500 mL en 24 h.
- Creatinina sérica $> 1,2$ mg/dL.
- Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con *clonus*, cefalea grave, escotomas, visión borrosa, amaurosis).
- Edema de pulmón cardiogénico o no cardiogénico o cianosis.
- Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.
- Alteración de las pruebas funcionales hepáticas.
- Alteraciones hematológicas: trombocitopenia ($< 100\ 000$ mm³), coagulación intravascular diseminada, hemólisis.
- Síndrome HELLP o síndrome PRES.
- Afección placentaria con manifestaciones fetales (CIR).

Se considerará grave si uno o más de los criterios señalados se encuentran presentes.

La preeclampsia se acostumbraba a dividir, según la gravedad, en leve y grave, de acuerdo con las cifras de tensión arterial y la proteinuria. La diferenciación en grados leve y grave, útil con fines didácticos, no debe crear una impresión falsa y peligrosa de seguridad.

Muchos prefieren denominar solo como preeclampsia al trastorno que aún no muestra signos de gravedad e, incluso, tratarlo como tal antes que afrontar las graves complicaciones materno-fetales que obviarlo puede significar. Se recuerda que la hipertensión o la proteinuria pueden estar ausentes entre el 10 y el 15 % de los casos con hemólisis, aminotransferasas elevadas o trombocitopenia, es decir, síndrome HELLP y en el 38 % de las que desarrollan eclampsia.

Los criterios de clasificación más utilizados se muestran en la tabla 118.1.

Tabla 118.1 Clasificación de la preeclampsia

Parámetro	Agravada	Preeclampsia
Tensión arterial	$> 160/110$ mmHg	140/90-159/109 mmHg
Proteinuria	> 2 g/L	< 2 g/L

Sin embargo, en la actualidad se considera que insistir en la hipertensión o en la proteinuria, como únicos parámetros, puede minimizar la importancia clínica de otras alteraciones en otros sistemas. La aparición de cualquiera de estas condiciones o signos de agravamiento de la preeclampsia, hace que se considere como grave independientemente de las cifras tensionales:

- Oliguria: menor que 400 mL/24 h: evidencia que la vasoconstricción y la contracción de volumen pueden estar provocando necrosis tubular aguda.
- Alteraciones visuales: pueden ir desde un ligero enturbiamiento de la visión hasta la ceguera. Algunos autores piensan que estas alteraciones son de origen central, pero es más probable que se deban a espasmo arteriolar retiniano, isquemia, edema y en casos excepcionales desprendimiento de la retina (en general el pronóstico es bueno, ya que casi siempre todo se normaliza después del parto).
- Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho “en barra”: es un signo tardío de preeclampsia y anuncia convulsiones inminentes. Puede ser debido a un estiramiento de la cápsula hepática por edema o hemorragia o ambas.
- Cefalea: es rara en los casos leves, pero muy frecuente en los graves. Anuncia la primera convulsión. Suele ser frontal, pero puede ser occipital y resistente al tratamiento analgésico.
- Edema pulmonar y cianosis.

- Elevación de las enzimas hepáticas.
- Trombocitopenia.

En relación con las dos últimas situaciones mencionadas (elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) hay que detenerse.

Síndrome HELLP

Aunque existían algunos reportes de casos con preeclampsia que evolucionaban con disfunción hepática y trombocitopenia en forma aislada, fue Killman y colaboradores quienes describieron los primeros cinco casos de preeclampsia complicados con enfermedad hepática aguda y CID, en 1975, pero no fue hasta 1982 que Weinstein lo designó con ese acrónimo que reúne las iniciales en inglés de: hemólisis (H), elevación de las enzimas hepáticas (EL) y trombocitopenia *Low platelets* (LP).

Criterios diagnósticos

- Lámina periférica característica: hematíes deformados y fragmentados, esquistocitosis, reticulocitosis.
- Deshidrogenasa láctica mayor que 600 U o bilirrubina total mayor que 1,2 mg/dL.
- Transaminasa pirúvica elevada 2 a 10 veces su valor normal o aspartato aminotransferasa mayor que 70 U.
- Recuento de plaquetas menor que 100 000/mm³.

Para la confirmación de la hemólisis también se ha utilizado la dosificación de haptoglobina, la cual se encuentra disminuida.

Este síndrome se considera una variante de preeclampsia grave con algunas características especiales:

- La hipertensión solo es grave en el 50 % de los casos, es leve en el 30 % y puede estar ausente en el 20 %.
- La proteinuria es mínima o ausente.
- Las más afectadas son multíparas mayores de 25 años.
- El 70 % se presenta entre las 27 y las 36 semanas de gestación.
- La ictericia es evidente solo en el 5 % de las pacientes.

Conocer estas características es vital para que el médico no decida descartar el síndrome ante una paciente sin hipertensión ni ictericia y con un embarazo no muy avanzado. De hecho, en un estudio reciente que incluyó 442 pacientes con este síndrome, los síntomas más frecuentes fueron: dolor en hipocondrio derecho y epigastrio (65 %), náuseas y vómitos (36 %), y cefalea (31 %).

Exámenes de laboratorio

- Biometría hemática que incluye hemoglobina, hematócrito, recuento de reticulocitos, estudio de lámina periféricas en busca de esquistocitos y leucograma.
- Química sanguínea con estudio de función hepática (TGP, TGO, LDH, bilirrubina directa, indirecta y total, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albumina, colesterol y triglicéridos). Estudio de función renal (urea, creatinina, ácido úrico, filtrado glomerular en caso de fracaso renal agudo).
- Coagulograma. Recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, protrombina, tromboplastina activado, test de paracoagulación, productos de degradación de fibrinógeno y fibrina, dosificación de factores de la coagulación.
- Ionograma y gasometría para la valoración del medio interno y equilibrio ácido-base.

- Análisis general de orina y en casos complicados cituria y recuento de Addis.
- Dosificación de proteinuria de 24 h. Urocultivo para descartar infección urinaria.
- Imagenología: rayos X de tórax, ecocardiograma en casos de disfunción cardíaca, tomografía axial computarizada cuando existe afección neurológica, ultrasonido abdominal, ultrasonografía Doppler para valorar el flujo sanguíneo por arterias uterinas y umbilicales, la disminución de la velocidad diastólica y la muesca temprana en la onda diastólica.
- Utilización de la flujometría Doppler para valorar el flujo sanguíneo a través de las arterias uterinas y umbilicales: la resistencia vascular se estima mediante la comparación de las ondas sistólica y diastólica. Normalmente el lecho vascular uterino es un circuito de baja resistencia y el flujo sanguíneo continúa a través de la diástole. A medida que la resistencia vascular aumenta, la velocidad diastólica disminuye en relación con la velocidad sistólica y este índice se utiliza para estimar la disminución del flujo sanguíneo placentario. Muchos autores han encontrado aumento de dicha relación en las arterias uterinas y umbilicales en pacientes con preeclampsia. Se emplea actualmente para la predicción temprana de preeclampsia y del CIUR.

Un trabajo reciente señala que la cuantificación de la muesca temprana de la diástole (*early diastolic notch*) tiene más valor que la relación sístole/diástole, como predicción de preeclampsia cuando se realiza alrededor de la semana 24. Existen discusiones respecto a cuál indicador en la flujometría Doppler tiene más valor, aunque es evidente que en conjunto es un elemento el cual permite diseñar esquemas de seguimiento diferenciados en pacientes con factores de riesgo que, con resultados normales de la flujometría Doppler, pueden tener seguimiento estrecho sin intervenciones por la escasa probabilidad de complicaciones relacionadas con la preeclampsia/eclampsia de manera precoz antes de las 32 a 34 semanas de gestación, diferenciando otro grupo de alto riesgo con alteraciones tempranas en los resultados del Doppler de las arterias uterinas alrededor de las 22 semanas, con grandes posibilidades de complicaciones tempranas que le permiten al personal médico tomar medidas de control y seguimiento más específicos.

- Electrocardiograma: para buscar signos de hiperpotasemia en caso de fracaso renal agudo, sobrecarga sistólica o arritmias.
- Fondo de ojo: con el objetivo de buscar retinopatía hipertensiva, exudados, hemorragias, edema, desprendimiento de retina.
- Otros exámenes como resonancia magnética nuclear y Doppler transcraneal en casos de complicaciones cerebrales y en laboratorios de alta tecnología, biomarcadores de disfunción endotelial, estudios inmunológicos, dosificación de citocinas, factores de crecimiento, antiangiogénicos e inhibidores de la coagulación.

Diagnóstico hemodinámico

Los casos que desarrollan preeclampsia grave pueden evolucionar con diversos perfiles hemodinámicos que determinarán la conducta terapéutica. Se han identificado seis subconjuntos en pacientes en quienes se realizó monitoreo hemodinámico con mediciones de la presión capilar pulmonar, gasto cardíaco y resistencias vasculares periféricas. Investigadores como Groenendik en 1984, Visser y Wallenburg en 1991, Palma y colaboradores en 1994, San Frutos en 2005, y Meneses en México entre 2007 y 2008, han reportado el patrón hipovolémico como más frecuente, que se caracteriza por presiones de llenado y volúmenes diastólicos finales bajos, aumento de las resistencias vasculares sistémicas y gasto cardíaco disminuido. Un subconjunto de pacientes presenta presiones de llenado bajas, pero con gasto cardíaco alto y resistencias bajas que también requerirán volumen. Hay pacientes con bajo gasto y resistencias aumentadas con presiones “en cuña” normales y en casos extremos con presiones de llenado elevadas, que tendrán un pronóstico muy reservado.

También se ha planteado con insistencia un patrón hiperdinámico a partir de la comunicación de Easterling y Benedetti en 1989 con presiones y volúmenes de llenados ligeramente disminuidos, normales o aumentados, resistencias vasculares normales o con mayor frecuencia disminuidas con gasto cardiaco mayor que 7,4 L/min con mediciones de hasta 10 a 11 L/min y que evoluciona con menos complicaciones y retardo del crecimiento intrauterino, que los patrones con resistencias periféricas muy elevadas.

Se denomina patrón mixto cuando el gasto cardiaco es inferior a 7,4 L/min o es normal con resistencias vasculares elevadas comportando peor pronóstico. Un patrón hipervolémico con presiones y volúmenes de llenado elevado, resistencias vasculares y gasto cardiaco variable se observa en pacientes con oligoanuria mantenida o reposición de volumen muy enérgica, las que pueden desarrollar edema agudo del pulmón.

En los últimos años se incrementa el uso de la ecocardiografía en sus distintas variantes, la bioimpedancia, la termodilución transpulmonar y mediciones de gasto cardiaco con técnicas mínimamente invasivas o no; se reserva el cateterismo de la arteria pulmonar en casos muy específicos. La mayoría de las veces el monitoreo hemodinámico se limita a la medición de la presión venosa central, que aun con sus limitaciones puede orientar junto a un detallado examen físico sobre el estado de la paciente y la necesidad de determinada conducta terapéutica.

Tratamiento

Se establecerá igual pauta para el manejo de la hidratación, hipertensión y de las convulsiones que en la preeclampsia grave y eclampsia. Los corticoides son controversiales y no hay consenso en su utilización ante parto, porque la corrección de la trombopenia y la elevación de enzimas hepáticas son transitorias y pueden suceder eventos adversos fetales. Si se indica la dexametasona, sería de elección 12 mg/12 h hasta 72 h como máximo, si las plaquetas están por debajo de 50 000/ μ L. Continuar a las 12 h de concluido el parto hasta que las plaquetas alcancen niveles mayores que 100 000/ μ L y mantener 5 mg/12 h durante 48 h. La guía DRAFT de 2010 para el manejo de los trastornos hipertensivos durante la gestación, no recomienda la indicación de dexametasona ni betametasona en el síndrome de HELLP.

Transfusiones de plaquetas. Administrar 10 concentrados justo antes del parto, cuando el recuento de plaquetas sea menor que 40 000/ μ L en caso de cesárea o menor que 20 000/ μ L en caso de parto vaginal. En las primeras 24 h posparto es recomendable administrar plaquetas si los recuentos son inferiores a los antes mencionados. Se debe realizar la interrupción inmediata de la gestación preferiblemente por vía cesárea, si la gestación es de 34 semanas o más, y con edad gestacional menor si existen complicaciones clínicas o estado fetal intranquilizante. La incisión debe ser infraumbilical y se dejará un drenaje subaponeurótico. Si se utilizó catéter peridural, retirarlo tras la normalización de las pruebas de coagulación y plaquetas superiores a 80 000/ μ L

Tratamiento de la oligoanuria

La oliguria menor que 15 mL/h es frecuente, sobre todo en el posparto, y obedece al empleo de oxitocina o al síndrome de secreción inadecuada de hormona antiurética. Es bien tolerada y revierte en pocas horas. No requiere sobrecarga de volumen, dopamina ni furosemida. Si existen antecedentes de enfermedad renal previa o aumentos de creatinina por necrosis tubular aguda, entonces se procederá a la optimización de la precarga, tratamiento con furosemida i.v. y si es necesario valoración nefrológica para aplicación de algún procedimiento hemodialítico.

Interrupción oportuna del embarazo. Está indicada en casos con preeclampsia grave, con compromiso inminente materno o fetal, abrupto placentario, embarazo múltiple, fallo en la progresión del trabajo de parto, en casos con cesárea anterior y en madres con infecciones que pue-

dan transmitir como VIH sin tratamiento o carga viral mayor que 400 copias/mL, VIH con hepatitis C o herpes virus genital en el tercer trimestre. La vía vaginal o la cesárea se decidirán de acuerdo con las circunstancias clínicas y el resultado de la discusión y decisión del equipo médico, que tomarán en cuenta la edad gestacional, la gravedad del proceso y el estado clínico de la madre y el feto, siempre se priorizará el bienestar materno. Si las cifras de presión son inferiores a 160/110 mmHg con buen estado materno y sin sufrimiento fetal ni oligohidramnios, aun con condiciones cervicales desfavorables, puede intentarse la vía vaginal mediante inductores de madurez cervical como las prostaglandinas y madurez pulmonar fetal de 24 a 48 h con corticosteroides con edad gestacional menor que 34 semanas. Con fetos menores de 32 semanas se recomienda la cesárea.

Manejo anestésico de la paciente con preeclampsia grave. Como la mayoría de las pacientes con preeclampsia grave o eclampsia, que ingresan en la unidad de cuidados intensivos han pasado o pasarán por el quirófano, el intensivista debe conocer los principios del manejo anestésico y apoyarlos. La valoración preanestésica incluye estado de conciencia, nivel de presión arterial, estado de la coagulación, función renal, características de la vía aérea, medicación recibida y antecedentes alérgicos. La analgesia o anestesia regional se indica si el recuento plaquetario es mayor que 75 000/ μ L, no hay coagulopatía y la heparina profiláctica se recibió 12 h antes o 24 h en casos de dosis terapéutica. Puede aplicarse en pacientes que reciben dosis de aspirina inferiores a 100 mg, sin coagulopatía y plaquetas normales.

El catéter epidural es conveniente para el alivio del dolor e inhibir el aumento de gasto cardíaco y presión arterial por la descarga simpática activada en la preeclampsia. No afecta al feto, mejora el flujo sanguíneo en la arteria umbilical y no aumenta la proporción de cesáreas; si no se coloca, la anestesia espinal con agujas de pequeño calibre se prefiere por su rápido efecto y menos riesgo que la anestesia general, la cual genera el peligro de respuesta hipertensiva, dificultades para la intubación y broncoaspiración. La anestesia espinal-peridural puede combinarse.

El control de la presión arterial y una profunda inducción durante la laringoscopia e intubación son fundamentales. Una alternativa, si hay contraindicación a la anestesia peridural y espinal, es el uso de los opioides intravenosos. El balance de líquidos será determinante para evitar hipotensión o edema pulmonar si es muy positivo. Si se aparece hipotensión arterial secundaria a la anestesia general o local, se indicará fenilefrina de 50 a 100 μ g en bolo, o efedrina de 5 a 10 mg.

En algún momento de su estancia en la unidad de cuidados intensivos, la mayoría de las pacientes experimentan diferentes grados de estrés por motivos diversos, como el ambiente hostil del lugar, el desconocimiento de la enfermedad y sus complicaciones, así como la incertidumbre de un resultado perinatal adverso. El dolor que aparece después de las incisiones quirúrgicas y las respuestas psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendocrinas provocadas por un control inadecuado de este, pueden provocar mayor morbilidad. Para controlar estas situaciones se han utilizado con éxito las combinaciones de opioides con anestésicos epidurales: bupivacaína (2 mg/kg)–tramadol (100 mg), bupivacaína (2 mg/kg)–fentanil (100 μ g) con escasos efectos adversos y de fácil control, sin repercusión hemodinámica si la técnica es correctamente aplicada.

También se emplea la dexmedetomidina, un compuesto imidazol que provoca sus efectos al unirse con los receptores α 2-adrenérgicos utilizados con éxito para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y para el manejo de pacientes quirúrgicos, con la cual se logra analgesia, ansiolisis, sedación y simpaticolisis en dosis de 0,34 μ g/kg/h, durante un promedio de 12 h. La tensión arterial media, así como la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas registradas antes y después de la administración de la dexmedetomidina, disminuyeron con notoria estadística, sin observarse variación significativa en la frecuencia respiratoria ni eventos adversos sin interacción con otros medicamentos en la dosis empleada.

Es preferible el parto transpélvico. Muchas veces el trabajo de parto se inicia de manera espontánea o puede ser provocado por inducción con éxito, incluso lejos del término. Se describe que existe aumento de la sensibilidad del útero a la oxitocina en las pacientes eclámpicas. No se ha comprobado que la terapéutica con sulfato de magnesio disminuya el logro del parto vaginal; si no hay otra opción, se realizará la cesárea.

Otros tratamientos

- Expansión de volumen: se ha reportado que administrando sustituto purificado de proteína (coloide) se logra rápido descenso de la tensión arterial en la preeclampsia. Visser y Wallenburg publicaron un estudio con 254 pacientes con preeclampsia grave entre las 20 y 32 semanas, a las cuales se les trató con expansión volémica con plasma y vasodilatadores, bajo estricto control hemodinámico (catéter en arteria pulmonar y línea arterial radial), con el objetivo de prolongar la gestación y mejorar la supervivencia fetal. Los resultados fueron buenos, la mortalidad perinatal fue del 20 % y no tuvieron complicaciones por las técnicas invasivas, pero requirieron el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y personal altamente capacitado para este propósito.
- Conducta ante el síndrome HELLP: se recomienda la interrupción inmediata de la gestación tan pronto se haga el diagnóstico, sin tener en cuenta la edad gestacional ni la posibilidad de supervivencia fetal debido a su elevada mortalidad materna potencial. La mayor parte de las pacientes sobreviven con tratamiento de sostén; las anomalías metabólicas mejoran en plazo de dos días a una semana.

Complicaciones en la preeclampsia grave-eclampsia

- Hematoma subcapsular hepático y su ruptura: es una complicación grave, pero afortunadamente rara. En la mayoría de los casos, la ruptura se extiende hacia el lóbulo derecho y es precedida por el desarrollo de un hematoma subcapsular hepático parenquimatoso. Cuando existe ruptura del hematoma se indica transfusión urgente de glóbulos, plasma y plaquetas e inmediata laparotomía. Aumenta de forma considerable la evolución tórpida de estos casos con elevados índices de mortalidad materna.
- Coagulación intravascular diseminada: alrededor del 20 % de las pacientes presentan esta complicación. La mayoría ocurre en casos que presentan también hematoma retroplacentario, hemorragia importante o hematoma subcapsular hepático.
- Edema pulmonar.
- Insuficiencia renal aguda.

El síndrome HELLP es una de las complicaciones más serias de la preeclampsia-eclampsia que eleva de forma significativa la mortalidad materna hasta el 24 %, y la tasa de mortalidad perinatal entre el 7,7 y el 60 % con recurrencias en próximos embarazos del 3 al 27 %.

Se estima que afecta del 4 al 14 % de las gestantes con preeclampsia y del 10 al 30 % con eclámpicas. El diagnóstico se plantea por la demostración de hemólisis intravascular (frotis microangiopático con esquistocitos, reticulocitosis), aumentos de la bilirrubina indirecta y LDH mayor que 600 U/L con haptoglobina menor que 0,3 g/L, enzimas hepáticas aumentadas (TGO-TGP mayor que 72 U) y plaquetopenia inferior a 100 000/mm³. Martin en 1990 estableció tres estadios de acuerdo con las cifras de plaquetas: estadio I (menos de 50 000), estadio II (50 000-100 000) y estadio III (más de 150 000). Se han descrito formas incompletas cuando falta alguna de las tres manifestaciones básicas del síndrome. Las cifras de presión arterial casi siempre no muestran significativa elevación y en el 20 % está ausente; la proteinuria es mínima o no está presente o aparece en el puerperio (30 %).

Desde el punto de vista clínico, las pacientes pueden presentar náuseas y vómitos (36 %), cefalea (31 %), dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigástrico (65 %), en ocasiones llega a producirse hematoma subcapsular hepático, y su ruptura provoca hemorragia abdominal y síndrome compartimental abdominal. La coagulación intravascular diseminada puede registrarse sobre todo en casos que desarrollan hematoma retroplacentario. Con menos frecuencia, pero con pronóstico reservado pueden presentarse fracaso renal agudo (5-7 %), edema agudo pulmonar no cardiogénico (8 %), abrupto placentario (9 %), trombosis carotídea con enfermedad cerebrovascular (1 %) y fallo hepático (1 %). Diversos estudios han señalado como predictores de gravedad y pronóstico adverso, las elevaciones significativas de transaminasas y LDH, plaquetas menos de 50 000/mm³, así como edad gestacional menor que 34 semanas.

Varios autores mexicanos defienden incluir la preeclampsia-eclampsia, el síndrome HELLP, la purpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico como parte del espectro del síndrome de microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción multiorgánica, con alto riesgo de desarrollar hemorragia cerebral, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria aguda, infartos y ruptura hepática, así como desprendimiento de la placenta, todo lo cual incide directamente sobre la morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

El 30 % de las pacientes con síndrome HELLP desarrollan las manifestaciones por primera vez en el puerperio (incluso después del alta hospitalaria) y algunas sin tener evidencias de preeclampsia. Esta afección es una urgencia médica y pone en peligro la vida de la enferma, con una mortalidad materna reportada del 25 %, aunque generalmente está entre el 1 y el 3 %. La mortalidad neonatal es del 35 %. Los recién nacidos de madres con este síndrome tienen riesgo de presentar trombocitopenia neonatal. La recurrencia en posteriores gestaciones varía entre el 3 y el 27 %. Se deben realizar las pruebas siguientes:

- Coagulograma: las anomalías de la coagulación aparecen con frecuencia en la preeclampsia, especialmente en casos graves. Se han observado anomalías del fibrinógeno, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y los productos de degradación del fibrinógeno. Las manifestaciones clínicas significativas de estas alteraciones aparecen en la minoría de los casos.
- Fondo de ojo: puede observarse vasospasmo focal o generalizado, a veces edema retiniano, y más raramente desprendimiento de la retina. Si se manifiesta papiledema, se debe descartar un tumor intracraneal o una hemorragia. Los exudados y hemorragias son raros y cuando se presentan suelen indicar hipertensión arterial crónica subyacente.
- Electroencefalograma: es anormal en la mayor parte de las pacientes con preeclampsia grave, sin ofrecer datos patognomónicos (casi siempre ondas lentas difusas y en ocasiones actividad paroxística en forma de espigas). Sibai, en un estudio, encontró que las pacientes presentaban estas alteraciones a pesar del adecuado nivel sanguíneo de sulfato de magnesio.
- Resonancia magnética nuclear: se han reportado hallazgos anormales en la resonancia magnética nuclear en las primeras 48 h posparto en pacientes con preeclampsia grave (más común el estrechamiento de la cerebral anterior y la basilar), que desaparecieron después de un mes.
- Otros: recientemente se han reportado algunos hallazgos cuya importancia clínica está por demostrarse, como son: los niveles anormalmente altos de activin A y de trombomodulin en las pacientes con preeclampsia, mientras se mantienen normales en la hipertensión crónica y la gestacional. En los últimos años se ha prestado especial atención a la dosificación de antitrombina III, la cual se encuentra disminuida en la preeclampsia.

Síndrome de PRES o leucoencefalopatía posterior reversible

Es un síndrome clínico-radiológico con sinonimias como: síndrome de edema cerebral posterior reversible, encefalopatía por hipoperfusión y síndrome de fuga capilar cerebral. Las pacientes afectadas presentan cefalea, convulsiones, hemianopsia, alucinaciones visuales como auras y hasta ceguera cortical, alteración del nivel de vigilia, y por neuroimagen se observa edema de la sustancia blanca parietooccipital bilateral y de los hemisferios cerebelosos.

Los mecanismos fisiopatológicos incluyen vasoconstricción cerebral con incremento de la perfusión cerebral, que se trasmite a los pequeños vasos distales con dilatación forzada de las arteriolas y de las uniones entre células endoteliales, disrupción de la barrera hematoencefálica; incremento de la permeabilidad y edema vasogénico, disfunción endotelial y pérdida de la autorregulación cerebral. La heterogeneidad de la inervación simpática de las arteriolas intracraniales puede explicar la preferencia de las lesiones en las regiones posteriores; suelen aparecer en el puerperio sin convulsiones y las lesiones cerebrales desaparecen con el control de la presión arterial y el tratamiento.

Trastornos visuales

Muy frecuentes en las formas graves de la preeclampsia, en la eclampsia y en el mencionado síndrome PRES. El vasospasmo de los vasos de la retina y las alteraciones de la autorregulación cerebral permiten su explicación. Incluyen escotomas, visión borrosa, fotofobia, diplopía, amaurosis fugaz, desprendimiento de retina y ceguera cortical occipital. Variantes menos frecuentes de afección visual son los síndromes de Balint con ataxia óptica, apraxia ocular y simultagnosia; el síndrome de Anton con anosognosia visual y la retinopatía de Purstcher con oclusión de la vena central de la retina y hemorragia del vítreo y retina.

Accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos

Constituyen una de las principales causas de muerte en pacientes con preeclampsia grave y eclampsia asociados a elevaciones de la presión arterial o con la coagulopatía. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que el 47 % de las muertes maternas por preeclampsia se debieron a hemorragia cerebral.

Accidentes vasculares cerebrales isquémicos

Representan el 10 % de los ictus en pacientes con preeclampsia. La formación de trombos en la circulación cerebral por la disfunción endotelial, la coagulopatía y la reducción brusca de la presión arterial por tratamientos con dosis elevadas antihipertensivos, condicionan la hipoperfusión cerebral.

Psicosis posconvulsiva

Se han descrito alteraciones conductuales tras un ataque de eclampsia, sobre todo formas agitadas y violentas cuya duración oscila entre 1 y 2 semanas, lo que obliga a prolongar la hospitalización y el traslado a unidades psiquiátricas.

Disfunción hepática

Más frecuente cuando la paciente desarrolla el síndrome de HELLP, pero no exclusivo de este. Sucede por la alteración hemorreológica en la microcirculación, con obstrucción de sinusoides por el depósito de fibrina y la hemorragia periportal con citólisis de las células hepáticas. En casos graves condiciona el fallo hepático agudo y las pacientes evolucionan con ictericia, edemas, ascitis, manifestaciones hemorrágicas, que en casos extremos llegan a la encefalopatía hepática y la hipoglucemia. Desde el punto de vista humoral, aumentan la bilirrubina directa, las tran-

saminasas, la fosfatasa alcalina, y disminuyen las proteínas totales, albúmina y los factores de coagulación vitamina K dependientes y los inhibidores de la coagulación.

Insuficiencia renal aguda

Puede evolucionar con oligoanuria persistente y elevación de azoados que obligue a la utilización de procedimientos hemodialíticos. Varios factores como la hipovolemia, la vasoconstricción a nivel de las arteriolas aferentes, la obstrucción a nivel microvascular por el depósito de fibrina, la disfunción endotelial glomerular, el estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y la presencia de apoptosis de células tubulares están presentes. La lesión glomerular llamada glomerulosis endotelial es responsable del aumento de la permeabilidad a las proteínas y la proteinuria.

Edema agudo del pulmón cardiogénico

Sucede debido al aumento de las resistencias vasculares sistémicas que exponen al corazón a una poscarga muy elevada. Una reposición demasiado enérgica de volumen con disfunción endotelial, agravada en casos de oligoanuria, puede explicarlo. También algunos mediadores liberados por la respuesta inflamatoria sistémica pueden disminuir la contractibilidad.

Edema agudo del pulmón no cardiogénico (síndrome de distrés respiratorio agudo)

La respuesta inflamatoria exagerada, donde los neutrófilos desempeñan un papel fundamental, unido al daño endotelial y a la activación de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis, implican en la paciente esta grave complicación que determina el uso de la ventilación mecánica.

Coagulación intravascular diseminada

Puede contribuir al deterioro multiorgánico progresivo y explicar hemorragias a cualquier nivel. El factor de necrosis alfa, IL-6 y el complemento hemolítico activan la coagulación e inhiben la fibrinólisis. Su diagnóstico se basa en la trombopenia, los tiempos de protrombina y tromboplastina activados prolongados, el test de paracoagulación positivos y la presencia de PDF, d dímeros positivos y disminución de proteína C activada, antitrombina III, fibrinógeno y factores de la coagulación.

Rotura hepática aguda

La inflamación y el infarto que afectan la cápsula de Glisson provocan intenso dolor abdominal, preludio de la rotura que provocará hemoperitoneo y *shock* hipovolémico. Hay reportes de síndrome compartimental abdominal en esta situación.

Existe riesgo aumentado de hipertensión gestacional entre el 13 y el 53 % en embarazos posteriores, recurrencia de preeclampsia en rangos entre el 1 y el 16 % y en casos con preeclampsia grave del 30 %. También aumenta la repetición del síndrome HELLP (25 %) si se diagnostica antes de las 34 semanas, y antes de las 28 semanas en el 55 %. El riesgo de hipertensión arterial crónica aumenta cuatro veces, la cardiopatía isquémica dos veces igual que la hemorragia cerebral sobre todo en gestantes con preeclampsia antes de las 32 semanas, parto con feto muerto o con crecimiento fetal retardado. Otras entidades que aumentan su frecuencia en años posteriores son la, demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer y eventos tromboembólicos venosos.

También se aprecia bradicardia fetal durante las convulsiones en las pacientes con eclampsia y taquicardia reactiva posterior. En los infantes existe riesgo relativo aumentado para desarrollar trastornos cardiovasculares y metabólicos.

Riesgos y complicaciones

La preeclampsia representa un riesgo importante para el feto y la madre. Las complicaciones más frecuentes que provoca se muestran en la tabla 118.2.

Tabla 118.2. Complicaciones de la preeclampsia

Fetales	Maternas
CIUR	Convulsiones
Hipoxia	Hemorragia cerebral
Acidosis	Hematoma retroplacentario y CID
Prematuridad	Edema pulmonar cardiogénico
Muerte	Insuficiencia renal aguda
	Hematoma subcapsular hepático
	Muerte
	Rotura hepática aguda
	Coagulación intravascular diseminada
	SDRA
	Síndrome de PRES

Las pacientes con preeclampsia que son estrictamente seguidas poseen riesgo de convulsión del 0.2 %, el 1 % de hematoma retroplacentario, entre el 5 y el 13 % de CIUR y entre el 13 y el 15 % de parto pretérmino.

En cambio, la morbilidad y mortalidad es sustancialmente mayor en pacientes con eclampsia, síndrome HELLP y en aquellas en que la preeclampsia comenzó antes de las 34 semanas.

Diagnóstico diferencial

Se establecerá con la purpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, hígado graso agudo del embarazo, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, feocromocitoma y trombofilias.

Tratamiento

La cura definitiva de la preeclampsia es la interrupción de la gestación, pero esto no siempre puede efectuarse en el momento del diagnóstico. Hay varios factores que se deben tener en cuenta cuando se va a decidir la conducta ante una preeclampsia, como son:

- El tiempo de gestación en el momento del diagnóstico: es bien conocido el agravamiento del pronóstico mientras más temprana sea la edad gestacional en que aparezca el proceso. No es la misma perspectiva con una paciente con 38 semanas que con una que tenga menos de 34 semanas.
- La gravedad del proceso: evaluar esta es fundamental, ya que el pronóstico de la preeclampsia y la preeclampsia agravada son diferentes; se debe recordar que hay varios parámetros clínicos que son índice de gravedad, independientemente de las cifras tensionales.
- El estado clínico de la madre y el feto: tanto la evidencia de un daño en un órgano terminal de la madre (fallo hepático, renal, complicaciones cardiovasculares) como la evidencia de un estado fetal intranquilizante, pueden inclinar la balanza a favor de la interrupción de la gestación. La preocupación del bienestar materno debe considerarse lo primero y lo segundo, obtener un recién nacido que no necesite de prolongados e intensivos cuidados neonatales.

Criterios de ingreso en terapia intensiva

La gestante o puérpera con diagnóstico de preeclampsia, la cual se encuentre agravada con los signos acompañantes siguientes:

- Dificil control de la tensión arterial a pesar de la medicación.
- Alteraciones del aparato respiratorio: taquipnea mayor que 40/min, hipoxemia constatada por gasometría arterial PaO₂ menor que 60 mmHg, SpO₂ menos de 90 mmHg, signos clínicos y radiográficos de edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.
- Alteraciones del aparato cardiovascular: taquicardia mayor que 120/min, insuficiencia cardiaca, edema agudo de pulmón, arritmias, PCR recuperado.
- Renales: oliguria menor que 500 mL en 24 h, proteinuria mayor que 10 g/L en 24 h, anasarca, elevación progresiva de los azoados y creatinina sérica mayor que 140 mmol/L.
- Neurológicas: alteraciones de la conciencia, cefalea intensa, trastornos visuales, convulsiones (eclampsia o de otro origen), coma.
- Hematológicos: alteraciones de las pruebas de coagulación (TP, TPTK, T coag, T sang), hemoconcentración importante, hipofibrinogenemia, dímero D positivo, presencia de productos de degradación del fibrinógeno, sangrado por los puntos de punción, trombocitopenia.
- Hepáticas: movimiento de las enzimas hepáticas (TGO, TGP, LDH, fosfatasa alcalina), aumento de la bilirrubina sérica, hipoglucemia sostenida, ictericia, dolor intenso en hipocondrio derecho, hepatomegalia dolorosa, diagnóstico sonográfico de hematoma supcapsular hepático, rotura hepática.
- Fiebre superior a 39 °C de origen no preciso, con toma del estado general o acompañada de alguna de las alteraciones antes mencionadas.

Tratamiento no medicamentoso

Existe consenso de que en una mujer con preeclampsia leve y un cuello favorable al término de la gestación (índice de Bishop por encima de 6) debe inducirse el parto para evitar posibles complicaciones materno-fetales. Sin embargo, hay desacuerdo en cuanto al manejo de la preeclampsia leve lejos del término, principalmente en relación con: la necesidad de hospitalización, el tratamiento medicamentoso y la profilaxis anticonvulsiva.

Se recomienda:

- Reposo: es indispensable, ya que reduce el edema, disminuye la producción endógena de catecolaminas, aumenta la diuresis, mejora el crecimiento fetal, previene la progresión de la preeclampsia y mejora el resultado final del embarazo. Aunque algunas investigaciones han puesto en duda estos efectos beneficiosos tan significativos, aún sigue siendo una recomendación obligatoria.
- Dieta: durante muchos años la restricción de sal se utilizó para prevenir y disminuir la gravedad de la preeclampsia. Se conoce actualmente que la restricción de sodio realmente la perjudica, pues agrava la hipovolemia y disminuye aún más el flujo placentario y renal; por tanto, hay consenso de que en la preeclampsia se indique una dieta normosódica y normograsa. Las excepciones se estudiarán cuando se haga referencia a la hipertensión arterial crónica.

Tratamiento medicamentoso

No se ha demostrado en forma eficaz el beneficio del tratamiento farmacológico en pacientes con preeclampsia leve.

A pesar de ello, se resumen los principales medicamentos hipotensores, con sus características más relevantes y efectos sobre el embarazo, y después se emitirán nuestros criterios acerca de cuándo iniciar el tratamiento y en qué orden de preferencia.

- **Diuréticos:** existe acuerdo en que no son de utilidad para la preeclampsia, ya que reducen el volumen plasmático y agravan la hipovolemia y el déficit de riego útero-placentario, además de afectar el crecimiento fetal. Las tiazidas se han relacionado con hiponatremia, hipoglucemia y trombocitopenia neonatal. Las excepciones de su uso se tratarán en lo referente a preeclampsia grave e hipertensión crónica.
- **Metildopa:** tiene acción central y a nivel del receptor alfa 2 para disminuir el tono simpático y descender la tensión arterial. Es la única droga en la cual se han vigilado los niños nacidos de madres que recibieron el producto durante 7 años, y se ha comprobado su significativa seguridad. La dosis varía de 0,5 a 4 g, pues por existir un aumento en la depuración hepática de la droga durante la gestación se señala que pueden sobrepasarse los 2 g habituales. Tiene pocos efectos colaterales, solo es común la letargia y la somnolencia, pero desaparecen entre 4 y 5 días de haberlo comenzado a utilizar. Otras complicaciones médicas (anemia hemolítica, hepatitis) se ven con muy poca frecuencia (en nuestra experiencia, realmente excepcionales). Tiene como limitante que su acción por vía oral varía de 1 a 7 días en llegar a su efecto óptimo, por lo que es el medicamento de elección cuando se quiere controlar la presión durante un periodo más o menos largo.
- **Betabloqueadores:** las primeras experiencias con estos fueron contradictorias, pues si bien algunos estudios demostraron buenos resultados, otros observaron disminución del crecimiento fetal con su utilización. Se encontró que poseen efectos definidos en la hemodinámica fetal y útero-placentaria, y afecta de forma negativa el crecimiento fetal. En las series más numerosas no se han definido tan bien estos efectos sobre el crecimiento fetal, por tanto, aún los datos son complicados. Se han relacionado con hipoglucemia neonatal y señala que pueden alterar la respuesta fetal al estrés hipóxico y que disminuye la respuesta del corazón fetal, lo cual puede confundir al obstetra que lo vigila, enmascarando la bradicardia como señal de sufrimiento fetal. A pesar de todo ello, los betabloqueadores selectivos, principalmente el atenolol y el metoprolol, son los principales medicamentos que se utilizan en los Estados Unidos para el tratamiento de la preeclampsia y así lo demuestra que de los 10 estudios más importantes sobre el tema en el periodo 1983-1993 en siete de ellos los emplearon. Algunos autores plantean que los efectos adversos están en relación con la dosis. El atenolol se debe comenzar con 50 mg hasta un máximo de 100 mg, mientras con el metoprolol, la dosis varía de 50 a 200 mg. El propranolol no se utiliza en ningún lugar actualmente, por existir medicamentos mucho mejores y con menos reacciones colaterales; si se empleara, se recomienda una dosis máxima de 160 mg al día.
El labetalol, que es un bloqueador alfa y beta, se ha comparado con la metildopa en estudios controlados, y se comprobó que tiene la misma eficacia. Se señala que no altera el flujo uterino y que las frecuencias cardíacas de la madre y del feto son estables durante su uso. Es uno de los medicamentos a los que más atención se le presta, ya que su doble acción podría hacer innecesario el uso de varios medicamentos. Se utiliza casi siempre en dosis de 100 mg tres o cuatro veces al día, hasta llegar a 1,2 g diarios. Los efectos adversos son por lo general de orden menor, como temblores y cefalea, aunque se dice que por vía oral puede aumentar la frecuencia de hematoma retroplacentario. Por vía intravenosa es una alternativa del tratamiento de la preeclampsia grave como se estudiará más adelante.
- **Anticálcicos:** hay poca experiencia sobre la administración a largo plazo de estos medicamentos en mujeres embarazadas, sus efectos sobre el feto y el neonato se desconocen. En

los últimos 10 años se han utilizado bastante en el tratamiento de la preeclampsia leve y grave, con resultados buenos al principio. Tienen como ventaja su comienzo de acción en muy breve plazo, por lo que se pueden usar para descender la tensión arterial rápidamente. Como desventaja puede señalarse que poseen efectos colaterales mal tolerados como: cefalea frontal intensa, edemas y mareos. No se recomiendan dosis mayores que 40 mg, en casos excepcionales 60 mg. El más empleado es la nifedipina, aunque hay experiencia con otros como la nitrendipina. Actualmente se recomienda lo siguiente:

- No utilizarlos en el primer trimestre, ya que se han reportado embriopatías.
- No usarlos después de la semana 38 o si la paciente está en prodromos de parto, es un potente tocolítico e influye de manera negativa en la actividad uterina (hay quienes la usan para el tratamiento de parto prematuro).

Algunos autores no recomiendan su uso sublingual debido al riesgo de hipotensión brusca, pudiera estar en relación con la forma de presentación del medicamento, pues algunas se absorben más fácil que otras (cápsulas sublinguales gel de Adalat, p. ej.).

- Vasodilatadores: la hidralazina por vía oral no se usa por lo general como monoterapia, debido a su impredecible biodisponibilidad, y se deja como droga de segunda línea para agregarla a la metildopa o betabloqueadores, si estos fracasan en forma aislada.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: están contraindicados en el embarazo, se han asociado con CIUR, oligoamnios, malformaciones congénitas, fallo renal neonatal y muerte neonatal.
- Otros: no hay experiencia suficiente con el minoxidil, la clonidina y el prazosín, por lo que casi ningún autor recomienda su uso, porque existen medicamentos más seguros. El prazosín particularmente no se aconseja por causar vasodilatación venosa que disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco.

Criterio para iniciar tratamiento medicamentoso

En cuidados intensivos se indica tratamiento medicamentoso cuando la tensión arterial diastólica es de 100 mmHg o mayor, y se trata de descenderla a no menos de 80 mmHg; cifras entre 90 y 100 mmHg podrían valorarse para medicación, si la paciente tiene basales muy bajas y refiere síntomas con esos valores. El medicamento de elección es la metildopa y en segundo lugar el atenolol; si no mejora con uno de estos dos medicamentos en forma individual y con dosis máximas, pueden combinarse ambos o uno de los dos con la nifedipina, aunque este medicamento ha recibido fuertes críticas en los últimos años, pero todavía se utiliza ampliamente en distintos lugares del mundo.

Preeclampsia agravada

La preeclampsia grave puede ser rápidamente progresiva, como consecuencia provoca súbito deterioro del estado del feto y de la madre. La interrupción del embarazo está indicada en:

- Eclampsia inminente.
- Disfunción multiorgánica: Si existe deterioro de la función renal (aumento de los azoados), insuficiencia hepática o edema pulmonar.
- Estado fetal intranquilizante.
- Cuando se desarrolla después de la semana 34.
- Crecimiento intrauterino retardado.

Síndrome HELLP

Cuando se presenta más temprano, puede prolongarse el embarazo con estricto seguimiento médico para mejorar la supervivencia fetal y disminuir la morbilidad neonatal a largo y corto plazos. En tres estudios recientes en mujeres con preeclampsia grave lejos del término, la morbilidad y mortalidad neonatal se redujeron con tratamiento conservador, pero esto solo puede suceder en centros especializados con atención médica de alta calidad, tanto para el feto como para la madre.

El objetivo primario es prevenir las complicaciones neurológicas maternas como la hemorragia cerebral y la encefalopatía.

La hemorragia cerebral es una de las causas principales de muerte por preeclampsia o eclampsia. Aunque las alteraciones cerebrales de la preeclampsia no se explican totalmente debido a los daños vasculares de la HTA, es probable que la causa de la hemorragia cerebral con riesgo para la vida sean lesiones arteriales como consecuencia directa de la tensión arterial elevada. Aunque las arterias cerebrales se constriñen como respuesta a incrementos modestos de presión, que protege la microcirculación distal, de la tensión arterial elevada, esta autorregulación se pierde con tensión arterial medias de 150 a 170 mmHg. Con presiones más altas, la pared arterial puede perder su integridad, dilatarse y presentar fugas que progresa hasta la ruptura final.

El límite de iniciar tratamiento es casi siempre una presión diastólica de 110 mmHg, aunque otros expertos recomiendan 105 mmHg y otros una tensión arterial media mayor que 125 mmHg. El objetivo es mantener la tensión arterial diastólica por debajo de 105 mmHg, pero no menos de 90 mmHg (o la tensión arterial media por debajo de 126 mmHg, pero no menor que 105 mmHg).

El medicamento de elección continúa siendo la hidralazina. En 10 estudios realizados durante el periodo 1984-1994, la hidralazina fue comparada con la nifedipina, el labetalol y aun con medicamentos más recientes como la kentaserina y el epoprostenol, y en solo uno de ellos se obtuvo menor número de fallos terapéuticos con otro medicamento. La dosis habitual es 5 mg i.v. en forma de bolo (algunos contienen 10 mg i.v. como dosis inicial) y repetir cada 20 min hasta controlar la tensión arterial o llegar a un máximo de 20 mg, aunque en Cuba se han obtenido buenos resultados con infusión continua, preparada con 50-75 mg en 500 mL de solución salina en goteo de 8 a 10 gotas/min. Algunos investigadores relacionaron la infusión continua de hidralazina con mayor aparición de distrés respiratorio del recién nacido, pero otros trabajos no han encontrado los mismos resultados, tal como es la experiencia en nuestro hospital, aunque cabe señalar que actualmente se utiliza mucho más en forma de bolo. Un inconveniente es la gran cantidad de efectos secundarios que provoca cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática, hiperemia facial, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, pero las embarazadas la soportan mucho mejor que las no gestantes.

Se ha señalado que la hidralazina origina un aumento del riego sanguíneo uterino en la preeclampsia, pero tal vez lo disminuye en pacientes con hipertensión arterial crónica. En un trabajo reciente, el incremento del flujo sanguíneo uterino se mantuvo a pesar de un descenso del 30 % de la tensión arterial. La administración de bolos pequeños disminuye la incidencia de estado fetal intranquilizante, aunque hay que tener en cuenta dos factores:

- No descender la tensión arterial diastólica menos de 90 mmHg.
- La hidralazina comienza a actuar cuando se administra en bolos i.v. entre 15 y 20 min, por lo que no se pueden esperar efectos inmediatos tras su inyección, y debe evitarse la superposición de dosis que provoque hipotensión. La administración conjunta de metildopa disminuye mucho los efectos colaterales. El síndrome tipo lupus es excepcional en embarazadas. Existen varias opciones si fracasa la hidralazina o se requiera de un efecto inmediato y rápido (menos de 15 min):

- **Diazóxido:** es un vasodilatador de acción más rápida que la hidralazina o el labetalol. Se recomienda utilizar minibolus de 30 mg i.v., repetidos cada 5 min en lugar de las dosis habituales de 300 mg i.v., ya que se evitan las complicaciones descritas, como hipotensión grave y en ocasiones isquemia cerebral aguda. Comienza a actuar entre 2 y 5 min de administrado, y su efecto es más prolongado que el de la hidralazina. Provoca detención del parto y se ha asociado a hiperglucemia neonatal. Casi todos los autores lo reservan para casos en que falla la hidralazina, no se usa como primera opción.
- **Labetalol:** administrar 20 mg i.v. de entrada, y repetir cada 20 min hasta una dosis máxima de 300 mg. Comienza a actuar a los 10 min.

Hay otros medicamentos de uso más reciente como la prostaciclina (epoprostenol), pero este se recomienda solo en casos que se necesite con urgencia el descenso de la tensión arterial, por ejemplo, en la mesa de operaciones para aplicar anestesia general o si existe hipertensión arterial grave con taquicardia comprometedora.

El nitroprusiato de sodio está contraindicado durante el embarazo, ya que ha causado intoxicación fetal por cianuro en animales grávidos, lo cual sucede debido a que el ion ferroso de la molécula de nitroprusiato reacciona con compuestos que contienen sulfhidrilo, lo cual genera cianuro, que se metaboliza en hígado y riñones hasta obtener tiocianato. Algunos autores señalan que regulando el goteo en dosis mínimas pueden evitarse los efectos colaterales sobre el feto.

Los diuréticos están indicados solamente en caso de edema agudo de pulmón o en caso de necrosis tubular aguda.

Tratamiento de la preeclampsia grave

Las embarazadas o púerperas que desarrollen preeclampsia grave deben ser tratadas en un servicio que tenga los recursos humanos, la estructura y medios necesarios para aplicar la vigilancia y el tratamiento, con un enfoque multidisciplinario, discusión colectiva en la toma de decisiones, donde será convocada la comisión de casos graves para la morbilidad materna extremadamente grave de la institución.

Tratamiento no medicamentoso

Medidas generales. Reposo, dieta normosódica excepto si existe enfermedad renal o insuficiencia cardíaca; medición de signos vitales cada hora hasta lograr la estabilización y después cada 3 h; monitorización cardiorrespiratoria, canalización de dos venas periféricas con trocar grueso, y si necesita monitoreo hemodinámico, abordaje venoso profundo; sonda Foley para diuresis horaria; sonda nasogástrica si hay vómitos o depresión de la conciencia; balance hidromineral con cortes parciales, diario y acumulado; alivio del dolor y la ansiedad.

Manejo de los líquidos. Soluciones de cristaloides entre 80 y 125 mL/h para garantizar diuresis superior a 40-50 mL/h. En casos de tratamiento antihipertensivo enérgico con vasodilatadores, pueden adicionarse entre 500 y 1000 mL de la misma solución en 24 h. En caso de fracaso renal agudo establecido con oliguria o insuficiencia cardíaca, no sobrepasar los 30 mL/h. No se recomienda expansión enérgica de volumen, excepto en casos con hemorragia o patrón hemodinámico hipovolémico inestable con evaluación de la respuesta.

Trombopprofilaxis. Tomando en consideración la mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos en la embarazada y púerpera, debe aplicarse en mujeres que han guardado reposo prolongado por diversas causas, en púerperas con encamamiento durante cuatro días antes del parto por cesárea y ante complicaciones que constituyen factores de riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar; en casos con catéter peridural se comenzará 2 h después de su retirada. La elección será una de las heparinas de bajo peso molecular.

Tratamiento medicamentoso

Control de la hipertensión arterial. El tratamiento antihipertensivo debe iniciarse de inmediato si la presión arterial sistólica es superior a 160 mmHg y diastólica mayor que 110 mmHg. La persistencia de presión diastólica por encima de 100 mmHg y de la sistólica mayor que 150 mmHg, indicaría comenzar el tratamiento farmacológico, así como en casos con cifras menores en pacientes con diabetes gestacional, obesas o con marcadores de gravedad de enfermedades crónicas, siempre evitando descensos bruscos y cifras de presión diastólicas inferior a 80 mmHg que puedan provocar isquemia uteroplacentaria o desencadenar un ictus isquémico, además de establecer como objetivo cifras entre 130 y 155 mmHg de presión sistólica y de 80 a 105 mmHg de diastólica en casos sin complicaciones, y entre 130 y 139 mmHg y de 80 a 90 mmHg si presentan complicaciones cardiovasculares. Los beneficios del tratamiento con cifras menores no han sido demostrados. Hay grupos de trabajo que recomiendan iniciar tratamiento con valores de presión arterial por encima de 140 mmHg de presión sistólica y 90 mmHg de diastólica en la hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida y en hipertensión con fallo orgánico subclínico o sintomático. Los medicamentos recomendados en los casos que requieren un efecto inmediato por vía intravenosa son labetalol, hidralazina, nitroprusiato de sodio y nitroglicerina.

Labetalol. Es un alfa y beta bloqueador no selectivo en ampulas de 100 mg en 20 mL. Dosis inicial de 20 mg en 2 min, que se repite si no hay control cada 2 min, doblando la dosis hasta un máximo de 220 mg. Puede continuarse con infusión entre 50 y 400 mg cada 6 h con dosis máxima de 2400 mg en 24 h a razón de 1 a 2 mg/min. Produce bradicardia fetal y en la madre, fatiga, letargia, trastornos del sueño y broncoconstricción. Tiene las mismas contraindicaciones de los betabloqueadores.

Su presentación en tabletas de 100 y 200 mg. Dosis inicial de 50 a 100 mg cada 6 h. Dosis máxima de 1200 a 2400 mg en 24 h. No afecta la lactancia materna, el flujo uterino y las frecuencias cardíaca fetal y materna. Puede aumentar la frecuencia de hematoma retroplacentario.

Nitroprusiato de sodio. Vasodilatador presentado en bulbos de 50 mg. Se indica en infusión continua al inicio con 0,25 µg/kg/min, aumentando la dosis cada 5 min, si es necesario en igual proporción hasta un máximo de 10 µg/kg/min. Muy fetotóxico debido a la acumulación de cianuro, se aconseja no usar durante más de 4 h en el embarazo ni más de cuatro días en el puerperio. Indicación precisa en caso de encefalopatía hipertensiva.

Nitroglicerina. Vasodilatador y venodilatador. Su presentación es en ampulas de 5 mg en 5 mL. Se utiliza en infusión continua, al inicio con 5 µg/min, y se dobla la dosis cada 5 min si es necesario. Dosis máxima de 100 µg/min. Elección en el edema agudo de pulmón cardiogénico. Produce taquicardia y cefalea. Está contraindicado relativamente si hay encefalopatía hipertensiva por aumentar el flujo y la presión cerebral.

Si las cifras de presión arterial son superiores a 160 mmHg de presión sistólica y 110 mmHg de diastólica, pero no existe complicaciones que aconsejen una disminución rápida de la presión arterial, o son inferiores a ese nivel, se debe comenzar con antihipertensivos por vía oral. Se dispone de anticálcicos, betabloqueadores, vasodilatadores, inhibidores simpáticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonista de los receptores de angiotensina.

Nifedipina. Anticálcico. Comprimidos de 10 mg de acción rápida y retardada de 20, 30 y 60 mg. Dosis inicial 10 mg que puede repetirse en 30 min. Dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg cada 6 a 8 h. Dosis máxima 120 mg. Efectos secundarios: cefalea frontal intensa, mareos, rubor, edemas, inotropismo negativo. Contraindicación relativa en casos de estenosis intestinal. Contraindicado en las primeras 20 semanas de la gestación, después de las 38 semana y en prodromos de parto por ser potente tocolítico. Las formas retardadas no afectan la lactancia materna. Puede combinarse con sulfato de magnesio.

Alfa metildopa. Agonista alfa-2 adrenérgico de acción central que disminuye el tono simpático. Presentación en tabletas de 250 mg. Dosis inicial 250 mg cada 8 h. Dosis máxima de 2 a 3 g diarios. Efectos secundarios: anemia hemolítica, hepatitis, depresión del nivel de la conciencia, síndrome lúpico. No afecta la lactancia materna. Después del parto puede provocar, depresión. Demora hasta 7 días en alcanzar su efecto óptimo.

Hidralazina. Vasodilatador en ampulas de 20 mg en 5 mL o 20 mL. Dosis inicial de 5 mg cada 1 a 2 min que puede repetirse en intervalos entre 5 y 20 min hasta 20 mg y continuarse en infusión de 3 a 7 mg/h. Dosis máxima de 200 mg en 24 h. Provoca cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática, hiperemia facial, dolor epigástrico, náuseas, vómitos y síndrome lúpico. Se ha relacionado con el diagnóstico del síndrome de distrés respiratorio agudo del recién nacido. Su efecto comienza de 15 a 20 min de aplicada.

Su presentación en tabletas de 25 a 50 mg. En dosis de mantenimiento es de 25 a 50 mg cada 6 u 8 h. Dosis máxima, 200 mg. No provoca trastornos sobre la lactancia materna. Puede combinarse con los anteriores fármacos.

Enalapril (IECA). Tabletas de 5, 10 y 20 mg. Dosis inicial 5 mg. Si es necesario hasta 20 mg cada 12 h. Dosis máxima, 40 mg. Contraindicada durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y no se recomienda en el primero por sus efectos sobre el feto, que incluyen oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, disgenesia renal, hipoplasia de la bóveda craneana, oliguria fetal y restricción del crecimiento intrauterino. No afecta la lactancia.

Captopril (IECA). Tabletas de 25 mg. Dosis inicial, 12,5 mg. Dosis de mantenimiento, 25 mg cada 8 h. Dosis máxima, 200 mg. Contraindicado en el segundo y el tercer trimestre y no se recomienda en el primer trimestre; presenta iguales efectos adversos que todos los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Atenolol. Betabloqueador. Tabletas de 50 y 100 mg. Dosis inicial, 25 mg. Dosis máxima, 100 mg. No se recomienda durante los primeros dos trimestres del embarazo porque provoca retardo del crecimiento fetal intrauterino. Se ha relacionado con hipoglucemia neonatal.

Metoprolol. Betabloqueador. Tabletas de 100 mg. Dosis inicial 50 mg cada 12 h. Dosis máxima 200 mg. Puede ser utilizado en el posparto, en mujeres que no estén lactando al recién nacido.

No indicar tiazidas durante el embarazo debido al riesgo de anomalías congénitas, hipoglucemia, trombocitopenia e hipovolemia neonatal y materna. Solo estarían indicados los diuréticos en caso de edema agudo pulmonar, insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal aguda después de descartada la hipovolemia y persistir la oligoanuria.

Antagonista de los receptores de la angiotensina. Algunos autores recomiendan su uso en el posparto, al bloquear los efectos de los anticuerpos contra receptores de la angiotensina.

Numerosos estudios han comparado la efectividad de los medicamentos antihipertensivos en la preeclampsia: labetalol vs. hidralazina, bloqueadores de los canales de calcio, incluso nifedipino, nicardipino, isradipino, nimodipino vs. hidralazina, diazoxide vs. hidralazina, nifedipina vs labetalol, nifedipina vs. nitroglicerina, hidralazina vs. ketanserina, urapidil o prostaciclina, labetalol vs. metildopa, bloqueadores de los canales de calcio o diazoxide, sulfato de magnesio vs nitratos o nimodipino y nifedipina vs. clorpromazina; no se ha logrado evidenciar superioridad de un régimen sobre otro. Una revisión de Cochrane de 35 estudios que incluyeron a 3573 gestantes no encontraron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre hidralazina vs labetalol, e hidralazina vs. bloqueadores de los canales del calcio; la indicación individualizada dependerá de las características de cada paciente, los efectos adversos, las contraindicaciones, la disponibilidad, el costos y el protocolo establecido en cada institución, pero con la recomendación de que las drogas de primera línea son labetalol, nifedipina, hidralazina, y metildopa, aunque en las guías de prácticas clínicas de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) de 2013 para el manejo de la hipertensión arterial, no se recomienda la hidralazina en la gestante. Shekelle Magge y colaboradores asocian el empleo

de la hidralazina i.v. con más hipotensión materna, alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y el mayor número de cesáreas. No se aconseja el sulfato de magnesio como antihipertensivo, y la prazosina solo en casos con hipertensión grave en que la interrupción de la gestación es inminente. No indicar bromocriptina en relación con la lactancia ni ergonovina en atonía uterina porque elevan la presión arterial.

Tratamiento acorde con el perfil hemodinámico

Si es hipovolémica, se administrarán con cuidado pequeñas cargas de volumen con cristaloideos. En pacientes con hipoalbuminemia grave, después de alcanzada la estabilidad, puede suministrarse albúmina al 20 %, con el objetivo de aumentar la presión oncótica. En aquellas con perfil hipervolémico, con peligro o presencia de edema agudo de pulmón, se indicaría la restricción de volumen y el empleo de la furosemida. En casos con perfil hemodinámico los betabloqueadores serán la elección.

Cuando existe la necesidad de aumentar el gasto cardiaco, la dobutamina, casi siempre en dosis entre 3 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ es suficiente. Para reducir la poscarga que puede comprometer el volumen de eyección, se mencionó el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina.

Prevención de las convulsiones. La prevención farmacológica de las convulsiones se indicará en las pacientes con preeclampsia grave, cefalea intensa persistente con alteraciones visuales y en el síndrome de HELLP. El medicamento de elección es sulfato de magnesio en ampulas de 10 mL y 1,5 g, con efecto bloqueador sobre la transmisión neuromuscular periférica a nivel de la placa neuromotora, que disminuye la liberación de acetilcolina como respuesta a potenciales de acción neuronales. Se señala su probable acción sobre la vasculatura cerebral y estabilizador de membrana, sin causar depresión del SNC, ni efectos importantes sobre el feto. También se expone que bloquea la penetración de calcio en la neurona por canales dependiente de voltaje y operados por el receptor N metilaspártato. Se comienza con bolo de 2 a 4 g diluidos en 100 mL de solución salina al 0,9 % durante 10 a 20 min y continuar con infusión continua de 1 a 2 g/h para obtener niveles de 3,5 a 7 mEq/L o 4,2 a 8,4 mg/dL. Los efectos secundarios más frecuentes son déficit de la acomodación visual y depresión de la respiración. Puede interaccionar con relajantes musculares, hipnóticos y anestésicos generales. Se elimina rápido por el riñón. Durante su administración deben vigilarse la disminución o abolición del reflejo rotuliano, la disminución de la frecuencia respiratoria, la elevación de la PaCO_2 y la disminución de la HBSO_2 y la diuresis. En casos de intoxicación por magnesio aplicar de inmediato gluconato de calcio 10 %, 1 g de 3 a 4 min. Debe utilizarse monitoreo de los niveles de magnesio en casos con insuficiencia renal y está contraindicado en la miastenia grave.

El sulfato de magnesio reduce el riesgo de eclampsia y abrupto placentario, la recurrencia de convulsiones, la incidencia de neumonías e ingresos en la unidad de cuidados intensivos, menor cantidad de recién nacidos con apgar por debajo de 7 y menor estadía en salas de unidad de cuidados intensivos de perinatología.

Algunos autores plantean que tomando en consideración las alteraciones de la autorregulación cerebral en la eclampsia, el uso precoz de labetalol puede ser una alternativa. También se utiliza el nimodipino 60 mg cada 4 h en el posparto durante 24 h.

Eclampsia

La eclampsia (del griego: relámpago) es un trastorno agudo caracterizado por la aparición de convulsiones tónico-clónico en una paciente casi siempre con preeclampsia. Es una emergencia que pone en peligro la vida y es la causa más importante de mortalidad materna en muchos países. En Cuba ocupa el tercer lugar.

Incidencia

Las convulsiones eclámpicas son el final dramático de una enfermedad progresiva; mientras la preeclampsia puede todavía ocurrir con regularidad, la convulsión es generalmente prevenible cuando el paciente ha recibido buen cuidado perinatal.

La incidencia varía de 1 en 110 a 1 en 3448, los valores más bajos corresponden a Suecia.

Cuadro clínico

Las convulsiones pueden aparecer antes (25 %), durante (50 %) o después del parto (25 %). Casi todos los casos de eclampsia posparto se manifiestan dentro de las 48 h siguientes, aunque el 15 % de las pacientes presentan las convulsiones después de ese tiempo. Casos excepcionales de eclampsia se han reportado antes de las 20 semanas.

Casi siempre el desarrollo de la convulsión va precedido de una preeclampsia clínica. La mayoría de los casos reportados con buena salud previa, son pacientes que no fueron atendidas por un médico durante varias semanas antes debido a que les restaron importancia a los síntomas premonitorios. Estos síntomas que a menudo la advierten son:

- Cefalea intensa y persistente, y vómitos.
- Dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho.
- Alteraciones de la visión: escotomas, diplopía, visión borrosa, fotofobia.
- Hiperreflexia osteotendinosa o clonus, o ambos.

La cefalea, los vómitos y las alteraciones visuales se estima que estén en relación con edema cerebral, mientras que el dolor en hipocondrio derecho y epigastrio se deben a estiramiento de la cápsula hepática o hemorragia subcapsular, como ya se explicó.

Por lo regular la precede una preeclampsia grave, pero el 25 % de los casos solo tienen una forma leve de hipertensión.

Sibai encontró en su estudio de 254 eclámpicas en 12 años que menos del 50 % tenían hipertensión grave o proteinuria significativa. La proteinuria anormal puede aparecer después de la convulsión.

La crisis como tal comienza por la cara y es indistinguible de una crisis tónico-clónica generalizada sin otra causa específica durante el embarazo, parto o en las primeras 6 semanas del puerperio. Es de otro origen, razón por la cual no se hace la descripción. Afecta entre el 2 y el 3 % de las pacientes con preeclampsia y puede representar el inicio de este trastorno. Puede aparecer súbitamente o estar precedidas de síntomas y signos premonitorios, ya mencionados.

Con frecuencia, la primera convulsión precede a otras, que pueden oscilar entre 1 y 2 en casos leves y de 10 a 20 en los graves; en ocasiones, pueden sucederse una a otra tan rápido que la paciente parece hallarse en una convulsión prolongada. La duración del coma después de la convulsión es variable. Es común la hiperventilación posconvulsiva, presumiblemente provocada por la acidosis láctica, así como grados variables de hipoxia. La aparición de fiebre es de mal pronóstico, y se cree que tiene un origen central. Casi siempre la tensión arterial vuelve a la normalidad dos semanas después del parto.

En la patogénesis de las convulsiones se cita la contribución de la disfunción endotelial, la respuesta del sistema nervioso central a la hipertensión con vasospasmo, isquemia y edema citotóxico, así como la pérdida de la autorregulación cerebral, hiperperfusión y edema vasogénico demostrado por la resonancia magnética nuclear y el ultrasonido Doppler transcraneal de la arteria cerebral media. La duración del coma después de que cede la convulsión es variable, igual que la hiperventilación posconvulsiva.

Complicaciones

Prolongación del coma. La duración del coma es variable; en su prolongación debe tenerse en cuenta la posibilidad de una hemorragia cerebral intraparenquimatosa, principalmente si aparecen signos focales neurológicos unilaterales o la rotura de aneurisma intracraneal con la consiguiente hemorragia subaracnoidea. En ambos casos la punción lumbar y la tomografía axial computarizada confirmarían el diagnóstico.

Edema pulmonar. Casi siempre cuando se relaciona con la sobrehidratación, siempre es de muy mal pronóstico. En nuestra experiencia no es tan frecuente como se señala, cuando los casos son tratados por personal bien entrenado.

Oliguria e insuficiencia renal aguda. Es la complicación más común. Se considera así cuando la paciente excreta menos de 30 mL/h durante 3 h consecutivas o 400 mL en 24 h. La oliguria persistente y grave representa un riesgo importante para la aparición de necrosis tubular aguda o necrosis cortical bilateral, así como para la toxicidad por sulfato de magnesio si la paciente lo estaba recibiendo. Por lo general responde a la cuidadosa administración de volumen, y de presentarse anteparto, a la extracción del producto. Si persiste tras estas medidas, se recomienda monitoreo hemodinámico con presión venosa central (PVC) o presión arterial “en muñeca” de la pulmonar (Pcap) para mayor aporte de volumen. Después de realizar un estudio hemodinámico en un grupo de pacientes con esta complicación, Clark y colaboradores los dividieron en tres grupos:

- Pacientes con Pcap disminuida o normal, resistencia vascular periférica (RVP) aumentada y ventrículo izquierdo hiperdinámico: este es el patrón más frecuente encontrado en la preeclampsia grave y la eclampsia, y está en relación con la depleción intravascular. Responde al volumen, aumentando con este la Pcap y disminuyendo la RVP.
- Pacientes con Pcap límite superior normal o alta, resistencia vascular periférica algo más baja que el primer grupo, pero todavía algo elevada comparada con la embarazada normal y ventrículo izquierdo hiperdinámico: casi siempre hay hipertensión importante. Este grupo está generalmente relacionado con el vasospasmo renal más allá del reflejado por la resistencia vascular periférica. Estos pacientes pueden ser resistentes a la administración inicial de volumen y responden a la hidralazina intravenosa.
- Pacientes con Pcap elevada, resistencia vascular periférica elevada y función ventricular izquierda deprimida: la oliguria debe estar en relación con el vasospasmo intenso por disminución del gasto cardíaco. El tratamiento será disminución de la poscarga y restricción de líquidos. El aporte de volumen se recomienda con solución Ringer o solución salina normal, 100 mL cada 10 min sin exceder 500 mL, a lo que pudiera agregarse 40 mg de furosemida i.v. Si no se restablece la diuresis con estas medidas, la paciente será remitida a una unidad de cuidados intensivos donde se vigilará la presión venosa central o la Pcap para posteriores aportes volumétricos. La insuficiencia renal aguda establecida, ya sea por necrosis tubular aguda o necrosis cortical, no es tan frecuente (4,7 %). La mayoría de los casos reportados se han asociado a oliguria persistente, pero no está claro si esta fue la causa o simplemente una manifestación de la misma IRA.

Alteraciones visuales. Se han descrito distintos grados de disminución de la agudeza visual, que puede llegar a la ceguera. En ocasiones precede al ataque, pero es más frecuente después del coma. Casi siempre ocurre por edema de la retina que desaparece de manera espontánea, aunque también puede haber desprendimiento de esta. En general, el pronóstico de estos desprendimientos es bueno, de ordinario vuelve a su lugar en pocas semanas después del parto. La ceguera a veces es de origen central y tal vez es causa de un intenso espasmo vascular de las arterias cerebrales posteriores distales.

Muerte súbita. En algunos casos puede ocurrir al tiempo de la convulsión o poco después de ella como resultado de la hemorragia cerebral masiva.

Psicosis. Varias alteraciones de la conducta luego del ataque pueden verse, casi siempre relacionadas con conducta violenta. Por lo regular dura entre 1 y 2 semanas, y mejora con la clorpromacina.

Coagulación intravascular diseminada. Aunque está frecuentemente asociada con el hematoma retroplacentario, puede presentarse sin este. Se sospecha, si la paciente presenta sangrado no ginecológico o el volumen de este último es mayor que el habitual. La trombocitopenia es una manifestación temprana. Más tarde, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina y los productos de degradación del fibrinógeno confirmarían el diagnóstico. En estos casos es obligatoria la realización de histerectomía obstétrica.

La mortalidad materna está principalmente asociada con casos complicados. Se reporta una variación entre el 0,4 y el 14 % los índices más elevados corresponden a trabajos realizados en México y Nigeria.

Las causas de muerte más frecuentes son hemorragia cerebral intraparenquimatosa, edema pulmonar con insuficiencia cardíaca y fallo renal y/o hepático.

Las causas del aumento de la morbimortalidad fetal están en relación con parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y hematoma retroplacentario.

A pesar de lo mencionado al inicio y del concepto de que el desarrollo de la eclampsia es evitable, está bien documentado que existe un número de pacientes que la desarrollan a pesar de la adecuada atención prenatal, de estar ingresadas en el hospital y aun recibiendo dosis terapéuticamente apropiadas de sulfato de magnesio. También como excepción cabe mencionar algunos casos de eclampsia posparto, en los que no se recoge ninguna forma de trastorno hipertensivo durante la gestación. Se han reportado convulsiones después de recibir bromocriptina para inhibir la producción de leche.

Tratamiento

Existen varios puntos cardinales en el tratamiento de la eclampsia.

Medidas generales. Son las mismas que ante una convulsión aguda: poner al paciente en decúbito lateral izquierdo para provocar el drenaje traqueobronquial, depresión de la lengua para evitar mordeduras, canalizar vena, tener preparado equipo de intubación, sonda vesical, balance hidromineral estricto, suspender vía oral, diuresis horaria, oxigenación y valorar la colocación de un catéter para medir presión venosa central, garantizando permeabilidad de la vía aérea, aspiración de secreciones, oxigenación y protección de la lengua y de una caída del lecho, obtención de muestras para gasometría e ionograma y rayos X de tórax para descartar broncoaspiración, si se sospecha o confirma, comenzar antibioticoterapia. Mantener la hidratación entre 80 y 100 mL/h, evitando la sobrehidratación.

Sin embargo, la mayoría de las pacientes con preeclampsia grave o eclampsia pueden tratarse sin monitoreo invasivo, y no existen datos que demuestren una clara ventaja en cuanto a riesgo-beneficio de tal monitoreo.

Tratamiento de las convulsiones. El medicamento fundamental es el sulfato de magnesio. Horner fue el primero en utilizarlo en la eclampsia en 1906, basado en experiencias de su uso intratecal en convulsiones tetánicas, pero su empleo intravenoso no fue popularizado hasta 1925 por Lazard y Dorset. Desde entonces ha tenido numerosos defensores y detractores. Ha sido criticado principalmente porque su mecanismo de acción para impedir las convulsiones no se ha definido con profundidad. Se encontró que tiene una acción similar al curare sobre la unión neuromuscular e interfiere en la liberación de acetilcolina a partir de las terminales motoras y

nerviosas. También provoca un cambio en el potencial de membrana mediante la sustitución de calcio por magnesio que altera el potencial de la membrana neuromuscular, de esta manera disminuye la excitabilidad. A pesar de estos hallazgos, no se justifican por ellos solo los efectos beneficiosos para reducir las convulsiones de la eclampsia, y se piensa que probablemente desarrolla acción anticonvulsiva específica en la corteza cerebral.

El sulfato de magnesio puede detener y evitar las convulsiones sin ocasionar depresión generalizada del sistema nervioso central de la madre ni el feto, como lo hacen otros productos.

Existen varios esquemas de administración del medicamento:

- Al inicio de 4 a 6 g por vía i.v., y continuar con 1-2 g/h, i.v. durante 24 h al menos.
- Por vía i.v. 1 g/min hasta que se controlen las convulsiones sin exceder 6 g, e igual mantenimiento durante 24 h.
- Al inicio 4 g por vía i.v y 10 g i.m. (5 g en cada glúteo) con aguja de 7,5 cm, añadiendo 1 mL al 2 % de lidocaína.
- En infusión intravenosa continua 24 g durante 24 h.

Se señala que, si las convulsiones persisten a los 15 min, pueden administrarse 2 g más, y si la paciente es corpulenta, hasta 4 g.

Estas divergencias en el método se fundamentan en la rápida excreción renal del fármaco, que entre 15 y 20 min después de inyectado por vía i.v., abandona el torrente circulatorio, mientras que por vía i.m. demora mucho más tiempo; algunos autores han obtenido niveles séricos de magnesio significativamente más constantes y elevados con el uso de la vía intramuscular.

Cuando se administra sulfato de magnesio, debe prestarse especial atención a:

- La diuresis debe ser al menos de 100 mL/h en las 4 h antes de su administración.
- Los reflejos osteotendinosos, especialmente el reflejo rotuliano, deben estar presentes y su disminución o abolición es un signo de toxicidad.
- La dinámica ventilatoria para detectar cualquier signo precoz de depresión respiratoria; con niveles séricos entre 8 y 10 mEq/L desaparece el reflejo rotuliano, y con concentraciones superiores a 12 mEq/L ocurre grave depresión respiratoria, si esto sucede, suele resolverse el problema con 1 g de gluconato de calcio i.v. en infusión lenta, aunque de todas maneras se debe intubar y ventilar al paciente. La concentración normal de magnesio en sangre es de 1,5 a 2,1 mEq/L (1,2-1,8 mg/dL). En relación con la diuresis se debe a que, a mayor concentración de sulfato de magnesio mayor cantidad se filtra por el glomérulo, pero cuando se altera la función glomerular también se afecta la filtración de magnesio, por lo que un nivel elevado de creatinina indica la disminución de la capacidad del riñón para excretar magnesio.

El sulfato de magnesio se suspende casi siempre 24 h después del parto, si no ocurre rápida respuesta se utiliza diazepam, 10 mg en 1 min que puede repetirse hasta 40 mg y continuar con dosis de 10 mg/h en perfusión continua o fenitoína 15 mg/kg, dosis de carga lentamente que se continúa a razón de 250 cada 12 h hasta niveles entre 10 y 20 µg/mL. En casos extremos que no responden al tratamiento se indicarán barbitúricos de acción corta, como el tiopental sódico de 50 por vía i.v. e infusión de 3 a 5 mg/h con intubación y relajación muscular. En casos donde se sospeche o compruebe edema cerebral, se iniciará tratamiento con manitol al 20 %, ataque con 1 g/kg y mantenimiento de 0,25 mg/kg cada 4 h.

Pronóstico de la preeclampsia-eclampsia

La mortalidad perinatal en las pacientes con eclampsia oscila entre el 10 y el 30 % y la materna se ha reducido mucho, a menos del 1 %, aunque llegó a ser entre el 6 y el 17 % en época tan reciente como la década de los 70.

No existe evidencia de que la preeclampsia en primigestas favorezca la aparición de hipertensión arterial esencial crónica en el futuro, ni aumenta la mortalidad a largo plazo de las mujeres que la han padecido. Las multíparas eclámpticas, en cambio, tienen una mortalidad doble a quintuple que la esperada a largo plazo.

Se ha reportado un ligero aumento de las probabilidades de morir por cardiopatía isquémica en pacientes que hayan tenido hipertensión en el embarazo, particularmente eclampsia y preeclampsia.

Bibliografía

- Akoleka, R., Syngelaki, A., Sarquis, R., Zvanca, C. and Nicolaides, P. (2011). Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenatal Diagnosis*, 31, 66–74. DOI:10.1002/pd.2660
- Ayres, S. M., Grenvik, A., Holbrook, P. R. and Shoemaker, W.C. (1997). *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. La Habana: Ciencias Médicas.
- Barreto, S. (2003). Factores de riesgo y resultados perinatales en preeclampsia grave. *Revista Hospital Materno Ramón Sarda*, 22(3), 116-120. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/912/91222305/>
- Blankley, R. T., et al. (2009). A proof-of-principle gel-free proteomics strategy for the identification of predictive biomarkers for the onset of preeclampsia. *American International Journal Obstetrics Gynecology*, 116, 1473–1480. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2009.02283.x/pdf>
- Briceño Pérez, C. y Briceño Sanabria, L. (2007). Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia grave: ¿tratamiento agresivo o expectante? *Ginecología Obstetricia Mexico*, 75, 95-103. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2007/gom072g.pdf>
- Briones Garduño, J. C., Guerrero Hernández, A., Díaz de León Ponce M. y Briones Vega, C. G. (2012). El espectro de la preeclampsia. *Revista Asociación Mexicana Medicina Crítica Terapia Intensiva*, 26(1), 56-7. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2012/ti121h.pdf>
- Briones Garduño, J. C., Sandoval Ayala, O., Guerrero Hernández, A., Díaz de León Ponce, M. y Briones Vega, C. G. (2013). Dexmedetomidina en preeclampsia. *Revista Asociación Mexicana Medicina Crítica Terapia Intensiva*, 27(3), 146-153. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2013/ti133d.pdf>
- Briones Garduño, J.C., Castro Nuño, J., Díaz de León Ponce, M. A. y Briones Vega, C.G. (2012). Monitoreo hemodinámico con bioimpedancia torácica en pacientes con preeclampsia grave. *Revista Asociación Mexicana Medicina Crítica Terapia Intensiva*, 26(4), 201-8. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2012/ti124c.pdf>
- Brown, C. M. and Garovic, V. D. (2011). Mechanisms and management of hypertension in pregnant woman. *Curr Hypertens Rev*, 13 (5), 338-45. DOI: 10.1007/s11906-011-0214-y
- Brown, M. A., Buddle, M. L., Farrell, T., Davis, G. and Jones, M. (1998). Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet*, 352(9130), 777-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03270-X
- Canzoneri, B. J., Lewis, D.F., Groome, L. and Wang, Y. (2009). Increased Neutrophil Numbers Account for Leukocytosis in Women with Preeclampsia. *American Journal Perinatology*, 26(10), 729–732. DOI: 10.1055/s-0029-1223285
- Chaffin, M. D. and Denise, G. (2009). Outcomes of Pregnancies at Risk for Hypertensive Complications Managed Using Impedance Cardiography. *American Journal Perinatology*, 26(7), 717–721. DOI: 10.1055/s-0029-1223283
- Colectivo de autores. (1997). *Enfermedad hipertensiva durante el embarazo*. En: *Manual de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y perinatología*. La Habana: Ciencias Médicas.
- Cunningham, E. G., et al. (2007). Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham, E. G., et al. *Williams*. Obstetricia. La Habana: Ciencias Médicas, p. 490-29.
- Cunningham, F.G., Gant, N.F., Leveno, K.J., Gilstrap, L.C. y Aut, J.C. (2007). *Williams Obstetricia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Curiel-Balsera, E., et al. (2011). Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Ginecología-Obstétrica. *Medicina Intensiva*, DOI:10.1016/j.medin.2011.05.011

- Farfán, J. F. (2006). Predicción de preeclampsia y valoración fetal durante el embarazo. *Revista Perinatología Ginecología Obstetricia*, 52(4), 229-36. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/A07V52N4.pdf
- García Echavarría, L. G. y Ardila Gutiérrez, H. (2014). Hallazgos clínicos y de laboratorio que sugiere tempranamente el síndrome de HELLP en pacientes con preeclampsia grave. *Revista Chilena Obstetricia Ginecología*, 79(1), 717-752. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000100002>
- Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. (2013). *Revista Española Cardiología*, 66(11), 842-847. Recuperado de: http://appsww.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90249386&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=32&accion=L&
- Heazell, A. E., Lacey, H., Jones, C. and Huppertz, B. (2007). Effects of oxygen on cell turnover and expression of regulators of apoptosis in human placental trophoblast. *Placenta*, 29(2), 175-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2007.11.002>
- Hogan, J., O'Dwyer, V., Farah, N. and Mairead, M. (2014). Early pregnancy maternal cardiovascular profiling in the prediction of hypertensive disease in pregnancy. *Open Journal Obstetrics Gynecology*, 4, 61-65. Recuperado de: http://file.scirp.org/pdf/OJOG_2014021113490162.pdf
- Huarte, M., Modroño, A. y Larrañaga, L. (2009). Conducta ante los estados hipertensivos del embarazo. *Anales Sistema Sanitario Navarra*, 32 (1), 91-10 Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s1/obstetricia2.pdf>
- Hubel, C. A. (1999). Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceedings. Society Experimental Biology Medicine*, 222(3), 222-234. DOI: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-139.x
- Hutcheon, J. A., Lisonkova, S. and Joseph, K. S. (2011). Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*, 25(4), 391-403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
- James, R. and Nelson Piercy, C. (2004). Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*, 90, 1499-1504. DOI: 10.1136/hrt.2004.035444.
- Jennifer, A., Hutcheon, D., Sarka, Lisonkova, M.D. and Joseph, M. D. (2011). Fellow Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynecology*, 25, 391-403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
- Jiménez Cotesa, E., Martínez Sánchez, L., Vargas Grisalesa, N., Agudelo Vélez, C. y Ortiz, T. (2013). Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. *Revista Chilena Obstetricia Ginecología*, 78(2), 242-24. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v78n2/art14.pdf>
- Joy, S., Stwa, N., Rhea, D., Desch, C. H. and Stanziano, G. (2009). The Impact of Maternal Obesity on the Incidence of Adverse Pregnancy Outcomes in High-Risk Term Pregnancies. *American Journal Perinatology*, 26(5), 345-349. DOI: 10.1055/s-0028-1110084
- Kane, S. C., Dennis, A., Silva, Costa, F., Kornman, L. and Brennecke, S. (2013). Contemporary Clinical Management of the Cerebral Complications of Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology International*, 13(20), 128-134. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/985606>
- Krielessi, V., et al. (2012). Placental Pathology and Blood Pressure's Level in Women with Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Gynecology International*, 12(20), 265-274. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/684083>.
- Leis Márquez, M. T., Rodríguez, Bosch, M. R. y García, López, M.A. (2010). Clinical practice guidelines. Diagnosis and treatment of preeclampsia-eclampsia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. *Ginecología Obstetricia México*, 78(6), 461-525. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20939247>
- Lindheimer, D., Taler, S. and Cunningham, F. G. (2010). Hipertension in pregnancy. *Journal American Society Hypertension*, 4(2), 68-78. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400051>
- Lok, C. A., et al. (2007). Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets*, 18(1), 68-72. DOI: 10.1080/09537100600864285
- Macones, G. (2009). MgSO4 for CP prevention: too good to be true?. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 200(6), 589. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.036>
- Martínez Varea, A., Pellice, B., Perales Marín, B. and Pellicer, A. (2014). Relationship between Maternal Immunological Response during Pregnancy and Onset of Preeclampsia. *Article Journal Immunology Research*, 20(14), 241-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210241>.
- McDonald, S. D., Best, C. and Lamc, F. (2009). The recurrence risk of severe de novo preeclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *Best Journal Obstetrics Gynecology*, 116(12), 1578-1584. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02317.x

- Mete, U., Balik, G., Sentürk, S., Üstüne, Ç. and Obanoglu, U. (2014). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Postpartum Preeclamptic Woman without Seizure. *Obstetrics Gynecology*, 20(14), 523-538. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/657903>
- Ministerio de Salud Pública. (2013). *Anuario estadístico de salud*. La Habana: MINSAP.
- Myatt, L., Rosenfield, R. B. and Eis, A. L. (1996). Nitrotyrosine residues in placenta: evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension*, 28(3), 488-93. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8794838>
- Ness, M. D., Markovic, N., Debra Bass, M. S., Gail, Harger, M. S. and James, M. (2003). Family History of Hypertension, Heart Disease, and Stroke. Among Women Who Develop Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics Gynecology*, 102(6), 1366-71. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662228>
- Nureoyhid, B. and Khalifee, S. (1992). *Medical complications of pregnancy*. En: Hacker Neville, J.G. *Essential Obstetrics and Gynecology*. (2ed). Philadelphia.
- Pacheco, J. (2006). Preeclampsia/Eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Médica Peruana*, 23(2), 106-111. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/acta_medica/2006_n2/PDF/a10.pdf
- Padden, M. O. (1999). HELLP Syndrome: Recognition and perinatal management. *American Family Physicians*, 60(3), 829-36. Recuperado de: <http://www.aafp.org/afp/1999/0901/p829.html>
- Paula, J. W. and Broughton Pipkin, F. (2011). The genetics of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*, 25(4-4), 405-417. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007
- Perozo Romero, J., et al. (2009). Conducta expectante en la preeclampsia grave. *Revista Obstetricia Ginecología*, 69(1), 56-62. Recuperado de: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000100009
- Rakesh, B., Vadhera, Pacheco, L. D. and Gary, Hankins, M. D. (2009). Acute Antihypertensive Therapy in Pregnancy-Induced Hypertension Is Nicardipine the Answer. *American Journal Perinatology*, 26(7), 495-499. DOI: 10.1055/s-0029-1214251
- Redman, C. W. (2011). Hypertension in pregnancy. *Heart*, 97, 1967-9. Recuperado de: <https://www.acog.org/~/media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>
- Revilla Rodríguez, E. A. y Vásquez Revilla, R. (2013). El espectro clínico de la microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en el embarazo. *Revista Asociación Mexicana Medicina Crítica Terapia Intensiva*, 27(3), 130-131. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2013/ti133a.pdf>
- Reyna Villasmil, E., Briceño Pérez, C. y Torres, Cepeda, D. (2010). Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Revista Obstetricia Ginecología*, 70(1), 53-66. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Briceno-Perez/publication/262518340_bioquimicos_para_la_prediccion_de_la_preeclampsia/links/02e7e53c72996ad890000000.pdf#page=57
- Reyna Villasmil, E., et al. (2010). Macropartículas plaquetarias en preeclampsia y eclampsia. *Progresos Obstetricia Ginecología*, 53(12), 507-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pog.2010.09.005>
- Reyna Villasmil, E., et al. (2011). Micropartículas endoteliales en preeclampsia y eclampsia. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 136(12), 522-526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.07.026>
- Rigol, O., Cutié, E., Santiesteban, S., Cabezas, E. y Farnot, U. (2006). *Obstetricia Ginecología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Rodríguez G. M., Couve, P. C., Egaña, U. G. y Chamy, P. V. (2011). Apoptosis placentaria: mecanismos moleculares en la génesis de la preeclampsia. *Revista Chilena Obstetricia Ginecología*, 76(6), 431-438. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v76n6/art11.pdf>
- Rodríguez Moreno, J. (2012). RAS in Pregnancy and Preeclampsia and Eclampsia. *International Journal Hypertension*. DOI:10.1155/2012/739274.
- Rodríguez, G. M., Egaña, U. G., Márquez, A. R., Bachmann, M. y Soto, A. (2012). Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Revista Chilena Obstetricia Ginecología*, 77(1), 72-78. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n1/art14.pdf>
- Romundstad, P. R., Magnussen, E. B., Smith, G. D. and Vatten, L. J. (2010). Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents?. *Circulation*, 122, 579-84. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407>
- Rouse, D.J., et al. (2008). A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New England Journal Medicine*, 359, 895-905. DOI: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0801187#t=article>

- Rubio Lorente, A.M., González López, A. B., González Mirasol, E. y González de Merlo, G. (2011). Morbimortalidad materna y fetal en pacientes con preeclampsia grave. *Progreso Obstetricia Ginecología*, 54(1), 4-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pog.2010.11.002>
- Seguras Llanes, O., Echevarría Hernández, A. T., Hernández Luaces, L. T. y Fitó Fernández, K. (2014). Opioides epidurales asociados a bupivacaína para analgesia postoperatoria en gestantes preeclámpticas cesareadas. *Revista Cubana Anestesiología Reanimación*, 13(2), 105-114. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v13n2/scar02214.pdf>
- Sharma, A., Kiran, P. and Ajai, K. (2013). Spot urine protein/creatinine ratio—A quick and accurate method for diagnosis of preeclampsia. *Journal Obstetrics Gynecology*, 3(8), 342-356. DOI:10.4236/ojog.2013.38109.
- Sharma, A., Tiwari, A., Kiran, P. and Meera, A. (2014). FRIOS Parameters, Key to Reduce Feto-Maternal Mortality in Preeclampsia. *Journal Obstetrics Gynecology*, 6(4), 234-247. DOI:10.4236/ojog.2014.46048
- Sia, A.T. and Ban., L. (2009). Intravenous dexmedetomidina for obstetric anaesthesia and analgesia: converting a challenge into an opportunity. *International Journal Obstetrics Anesthesia*, 18, 204-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2009.02.008>
- Sibai, B. M. (2011). Riesgos y beneficios del manejo expectante Preeclampsia grave antes de la semana 34 de gestación. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 205(3), 191-8. Recuperado de: <https://es.scribd.com/document/265407249/>
- Silasi, M., Cohen, B., Karumanchi, S. A. and Rana, S. (2010). Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstetrics Gynecology Clinica North American*, 37(2), 239-53. DOI: 10.1016/j.ogc.2010.02.013
- Siqueira, F., Rocha Moura, T., Souza Silva, T. y Peraçoli, J. C. (2011). Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério. *Comunicacao Ciencias Saúde*, 22(1), 55-68. Recuperado de: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/136941>
- Sumawan, H., Purwara, B. H. and Rifayani, B. (2013). Low maternal leptin levels in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Journal Obstetrics Gynecology*, 3(7), 362-47. DOI:10.4236/ojog.2013.37096
- Vargas, H. V., Acosta, A. G. y Moreno, E. M. (2012). La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Revista Chilena Obstetricia Ginecología*, 77(6), 471-476. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n6/art13.pdf>
- Vermillion, S.T., et al. (1999). A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 18(4), 858-61. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521742>
- Viana Pinto, P., Rei, M., Machado, A. P. and Montenegro, P. (2014). Preeclampsia and Future Cardiovascular Risk: Are Women and General Practitioners Aware of This Relationship? The Experience from a Portuguese Centre. *International Obstetrics Gynecology*, 19(7), 531-539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/531539>.
- Vigil-De G. P., et al. (2006). Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *European Journal Obstetrics Gynecology, Reproductive Biology*, 128(1-2), 157-62.
- Von Dadelszen, P., Menzies, J., Payne, B. and Magee, L. (2009). Predicting adverse outcomes in women with severe preeclampsia. *Seminars Perinatology*, 33(3), 152-7. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.009
- Wang, A., Rana, S. and Karumanchi, A. (2008). Preeclampsia: The role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 24, 147-158. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008
- Williams, D. (2011). Long-term complications of preeclampsia. *Seminars Nephrology*, 31, 111-22. DOI:10.1016/j.semnephrol.2010.10.010
- Wiznitzer, A., et al. (2009). Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 201(5), 482-488. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.05.032
- Yin, N., et al. (2014). Activates Human Trophoblasts to Express IP-10 and IL-6: Implications in the Immunopathophysiology of Preeclampsia. *Mediators Inflammation*, (2014), 826- 845. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/926875>.

EMBOLISMO DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO O SÍNDROME ANAFILACTOIDE DEL EMBARAZO

Dra. Vicia Mercedes Sánchez Ávalo

El embolismo de líquido amniótico es una complicación excepcionalmente rara del embarazo y del parto, pero se considera como la complicación más peligrosa y difícil de tratar de todas las que se pueden presentar en Obstetricia. Fue descrita, por primera vez, por Meyer en 1926 y Steiner y Luschbaugh en 1941, cuando encontraron restos fetales en el lecho vascular pulmonar de una mujer que había fallecido durante el parto. Actualmente se cree que el proceso se parece más a un *shock* anafiláctico que a un embolismo, a juzgar por los datos proporcionados por el *National Amniotic Fluid Embolus Registry* en los EE.UU., debido a lo cual se empieza a aplicar el sinónimo de *Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy*, primero sugerido por Attwood en 1956 y luego reafirmado por Clark en 1995, dado que los componentes fetales del líquido amniótico no se encuentran en la circulación pulmonar de todos los casos comunicados al Registro, aunque en la literatura científica se ha consagrado el uso del término embolia de líquido amniótico (ELA) (que significa penetración y embolización de líquido en la circulación materna).

Es una enfermedad impredecible, que se asocia con elevados índices de mortalidad materno-fetal y con graves secuelas neurológicas entre las sobrevivientes. En la actualidad representa entre el 20 y el 60 % de mortalidad por esta causa. A pesar de que algunas pacientes sobreviven, las probabilidades de morir son mayores que las de salvarse, según las estadísticas tiene una incidencia habitual de 1/8000 a 1/80 000 nacidos vivos; en el 70 % de las veces que aparece esta complicación sucede durante el trabajo de parto, el 11 % durante la realización de la cesárea y el 19 % en el periodo posparto.

Concepto

Es un accidente súbito que aparece durante el embarazo, parto, cesárea o puerperio inmediato, ocasionado por la penetración más o menos brusca de líquido amniótico y de sus elementos en suspensión en el torrente sanguíneo materno, lo que provoca una oclusión extensa de la microcirculación pulmonar con cor pulmonar agudo, hipoxia, colapso circulatorio, *shock* y coagulación intravascular diseminada. Puede aparecer también durante la rotura uterina.

Algunos factores favorecen el paso de líquido amniótico hacia los plexos venosos maternos y establecen una comunicación entre ambos sistemas, tales como:

- Multiparidad.
- Edad avanzada (más de 30 años).
- Legrado uterino.
- Empleo de oxitocina.
- Inducción por feto muerto en el tercer trimestre.

- Gestaciones con dispositivo intrauterino.
- Traumas abdominales cerrados.
- *Abruptio placentae*.
- Rotura prematura de las membranas ovulares.
- Rotura uterina.
- Cesárea, sobre todo con hipertensión intraovular.
- Embarazos gemelares, hidramnios, macrosomía fetal.
- Asociación a soluciones hipertónicas intraútero.
- Prostaglandinas para interrupciones del embarazo.
- Embarazo a término o postérmino.
- Meconio, sangre o detritos en el líquido amniótico.
- Trabajo de parto prolongado o laborioso o con polististolia uterina espontánea.
- Partos distócicos.

Aunque la inmensa mayoría de las pacientes con esta afección se presentan durante el trabajo de parto, parto y posparto, existen reportes de fallecidas en gestaciones tan tempranas como a las 26 semanas o incluso en casos de legrados en el primer trimestre del embarazo, sin estar presente ninguno de los factores predisponentes y demostrados por anatomía patológica.

Fisiopatología

El líquido amniótico es un fluido líquido que rodea y amortigua al embrión y luego al feto en desarrollo en el interior del saco amniótico, lo provoca principalmente la madre hasta las 17 semanas de gestación, contiene proteínas, carbohidratos, lípidos y fosfolípidos, urea y electrolitos, todos los cuales ayudan al desarrollo del feto. También es una fuente de abundantes células madre no embrionarias. En los últimos estadios de gestación, la mayor parte del líquido amniótico está compuesto por orina fetal. El volumen de líquido amniótico aumenta desde los 50 mL, a las 12 semanas de embarazo, hasta los 1000 mL, a las 38 semanas; su pH es neutro. Durante el embarazo temprano el líquido amniótico representa un dializado del suero materno y la concentración de electrolitos es aproximadamente la misma que se encuentra en la sangre materna. Cuando el embarazo progresa, el líquido se hace más hipotónico debido a que se diluye con la orina fetal.

No se conoce, con exactitud, cuál es el volumen necesario para que su paso a la circulación materna pueda provocar síntomas clínicos, lo más importante es el paso brusco a la circulación materna y sus elementos formes a expensas de un lecho vascular dañado, preferentemente venoso en mayor correspondencia con soluciones de continuidad alta que comuniquen con el seno venoso placentario a nivel del anillo de Winked y Waldeyer.

Para que el líquido amniótico pase a la circulación materna debe ocurrir:

- Desgarros o soluciones de continuidad a nivel del amnios y del corion.
- Apertura de un lecho vascular (vasos maternos).
- Un gradiente de presión que impulse la entrada de líquido amniótico a la circulación materna (se debe recordar que normalmente pasan a diario 100 000 células trofoblásticas al torrente circulatorio materno sin provocar este proceso, denominado deportación).

El síndrome aparece con más frecuencia en rupturas parciales del amnios y del corion, y sobre todo con disposiciones altas, lo cual facilita que cantidades del líquido amniótico penetren en la circulación y se deslicen hasta alcanzar el seno venoso marginal de la placenta, hecho favorecido por las contracciones uterinas violentas.

La ruptura artificial de las membranas mediante técnicas incorrectas provoca descompresión brusca del medio intraamniótico que facilita el síndrome, así como las rupturas espontáneas en condiciones de hipertensión intraovular.

El lecho vascular abierto puede aparecer en venas endocervicales por desgarros del cuello, superficie cruenta en la inserción placentaria y rupturas del seno marginal por cualquiera de sus mecanismos.

La ruptura uterina puede estar asociada a la embolia del líquido amniótico, ya sea de origen traumático o en el parto abandonado, también puede tener participación la incisión del músculo uterino durante la cesárea en condiciones de hipertensión amniótica.

El aumento del gradiente de presión para impulsar el líquido amniótico a la circulación puede presentarse por polisistolia, contracciones medicamentosas, hidramnios, embarazos múltiples y macrosomía fetal.

Sea cual fuere su puerta de salida, la presencia de líquido amniótico en la circulación pulmonar va a tener efectos súbitos principales (Véase fig. 119.1):

- Obstrucción de vasos pulmonares con hipotensión subsiguiente en cavidades derechas.
- Hipertensión pulmonar con cor pulmonar agudo inducido por la prostaglandina F_2 alfa.
- Disfunción ventricular izquierda con disminución del gasto cardiaco e hipotensión *shock* por falta de llegada de sangre al corazón izquierdo, efectos depresores directos de elementos del líquido amniótico sobre el miocardio o isquemia miocárdica resultante de vasospasmo coronario.
- Anoxia grave con la consiguiente aparición de cianosis, taquipnea y convulsiones.

La entrada de líquido amniótico a la circulación pulmonar provoca vasospasmo con obstrucción de la circulación pulmonar asociado a aumento de la resistencia vascular pulmonar, con el consiguiente incremento agudo de la presión de la arteria pulmonar, la cual al inicio conomita con brusco y fugaz aumento de la presión arterial sistémica, rápidamente seguido por el descenso brusco de la presión arterial con insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar grave ocasionado por la hipoxemia aguda y el efecto de un factor depresor miocárdico presente en el líquido amniótico, y la presencia en este de endotelinas vasoconstrictoras potentes y factores humorales que causan depresión miocárdica y *shock* con grave alteración de la relación ventilación/perfusión, la cual parece desarrollarse desde el inicio del evento embólico; además, pueden aparecer arritmias cardiacas graves, incluso, bradicardia, asistolia, fibrilación ventricular y disociación electromecánica.

El *shock* es una manifestación frecuente, grave e inicial, y en su etiología se han descrito además elementos obstructivos y distributivos que desempeñan un papel proporcionalmente diferente a partir de la fase inicial o tardía del embolismo del líquido amniótico. Al inicio predominan los elementos obstructivos y cardiogénico con muy poca participación del elemento distributivo, sin embargo, en la medida que pasa el *shock*, el elemento obstructivo disminuye más rápido que el elemento puramente contráctil o cardiogénico, y a su vez, se incrementa de manera progresiva el elemento distributivo que justifica la presencia y persistencia del *shock*.

El 79 % de las pacientes que sobreviven a las primeras horas desarrollan un edema agudo de pulmón no cardiogénico, que coincide con la mejoría en la función ventricular izquierda. La existencia de un síndrome de pérdida capilar se evidencia por la presencia de un líquido exudativo que contiene una concentración de proteínas y detritus de líquido amniótico. Aunque este edema no cardiogénico es grave y parece resultar de un daño de la membrana alveolocapilar, tiende a resolverse más rápido que el que se evidencia en el síndrome de dificultad respiratoria aguda convencional. La hipoxia, tanto en la fase inicial como tardía del embolismo de líquido amniótico, se ha implicado en el desarrollo del daño neurológico y de la eventual muerte cerebral observada en muchas pacientes. La causa de estos cambios neurológicos es una encefalopatía anóxica y pueden ser particularmente graves cuando la hipoxia se prolonga y se asocia con crisis convulsivas.

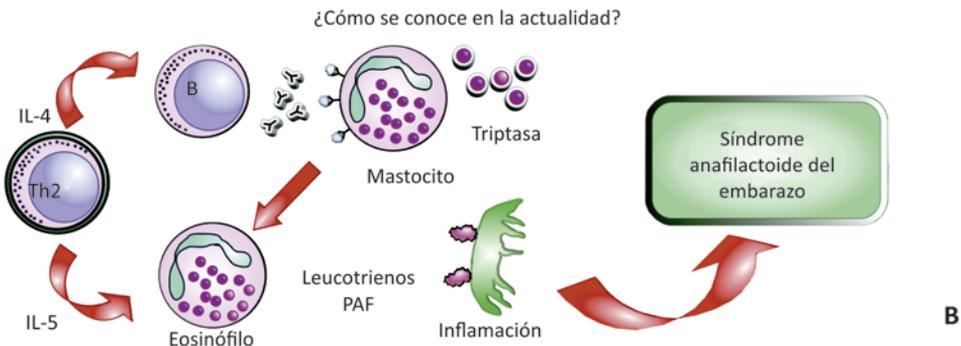
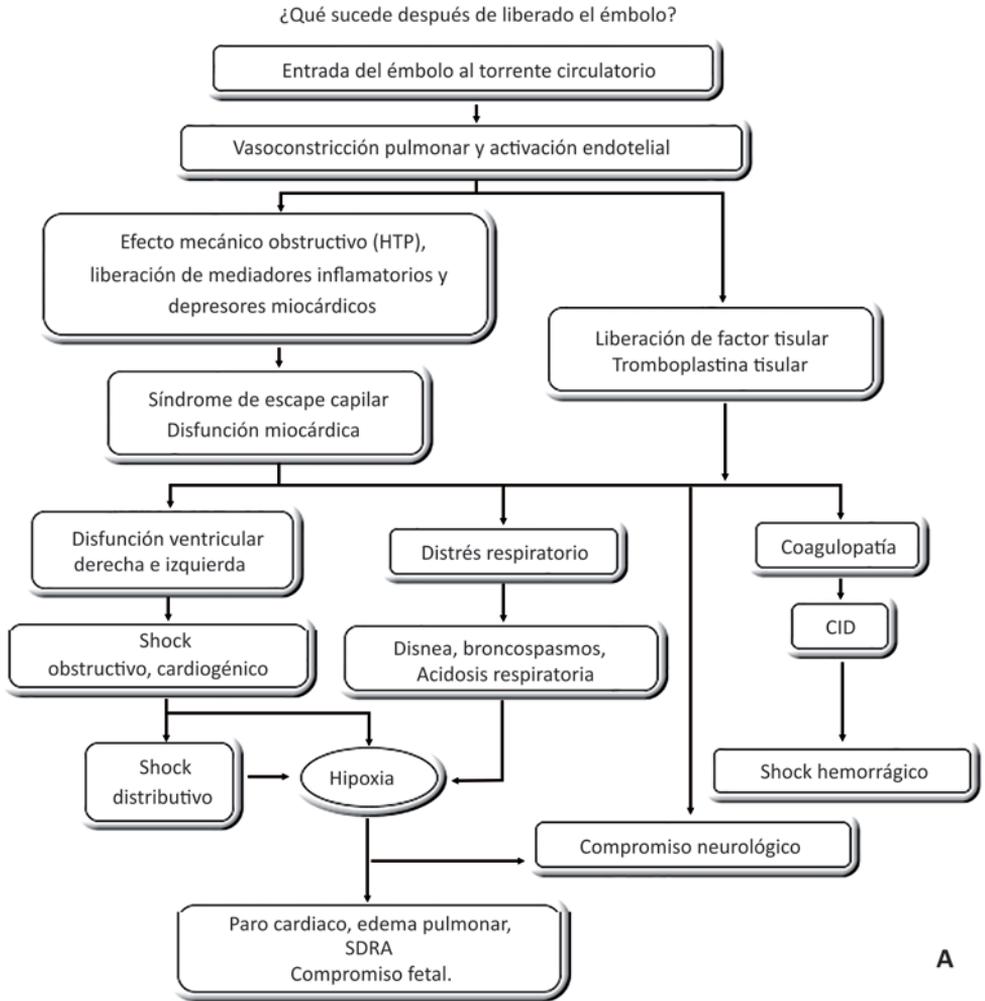


Fig. 119.1. Fisiopatología del embolismo de líquido amniótico (ELA).

En el 83 % de las pacientes con embolismo de líquido amniótico se evidencian signos de coagulación intravascular diseminada de comienzo variable, y puede observarse en la fase inicial o tardía del síndrome. La coagulopatía puede presentarse en forma conjunta con los síntomas cardiopulmonares, luego de ellos o sin ellos, y constituye la principal manifestación clínica.

Aunque el líquido amniótico carece de plasmina y de activador, se conoce su riqueza de proactivador de la primera. La fibrinogénesis y la fibrinólisis secundaria por coagulación intravascular diseminada es la causa de hipofibrinogenemia asociada al embolismo del líquido amniótico y es debido a este hecho dominante que puede ser posible la indicación de agentes fibrinolíticos en esta coagulación intravascular diseminada y no en otras.

Las propiedades tóxicas del líquido amniótico han sido estudiadas, se ha demostrado gran cantidad de tromboplastina sobre todo en el líquido amniótico meconial, y si este, además está infectado, no solo causará coagulación intravascular diseminada, sino también vasculitis que aumentará la coagulación y creará el fenómeno de Shwartzman Sanarelli.

Mientras más avanzada es la gestación, mayor será la toxicidad de este líquido; además, este contiene cantidades considerables de mucus que agravan el cuadro y producen coagulación intravascular diseminada activando el factor X, y desencadena el mecanismo de cascada; se señala también tener un factor colágeno, lo que inhibe la agregación plaquetaria.

Actualmente se menciona una teoría inmunológica en la patogenia del embolismo de líquido amniótico por la presencia de antígenos fetales en la circulación materna, con la consiguiente liberación de mediadores (histamina, bradiquinina, citoquinas, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y otros) con depresión miocárdica, hipotensión arterial, descenso del gasto cardíaco y posible paro cardiorrespiratorio, aunque rara vez aparece fiebre y manifestaciones cutáneas eritematosas comunes en las reacciones anafilácticas, lo que puede poner en duda esta teoría.

Se admite que la fisiopatología de este síndrome es humoral. El cuadro clínico de colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca izquierda y coagulación intravascular diseminada se asemeja a la sepsis y a la anafilaxia, lo cual ha llevado a proponer el término cuestionado de síndrome anafilactoide del embarazo para su definición. Se postula que la exposición a productos fetales estimula una respuesta inmunológica en la madre, que desencadena una cascada de mecanismos los cuales culminan en *shock* profundo. El fluido amniótico contiene una multitud de mediadores que pueden contribuir de forma directa a los cambios hemodinámicos observados en esta afección.

Se sospecha que el síndrome podría tener una base inmunológica debido a que ocurre con mayor frecuencia en fetos masculinos y hasta el 41 % de las pacientes presentan antecedentes de alergias a drogas. Los datos hemodinámicos de esta entidad justifican que se trate de una causa humoral más que embólica, lo cual corrobora que es más bien una afección inmunológica.

Anatomía patológica

Tinción especial. Ácido mucopolisacárido para detectar la mucina en el pulmón (cortes).

Otras tinciones son la de Wright, Attwood, Giemsa, Sudán III y negro Sudán, aceite rojo O y azul alciano, para demostrar células escamosas, pelo, mucina fetal en los cortes estudiados. También pueden aparecer evidencias de CID en distintos órganos.

Cuadro clínico

El embolismo de líquido amniótico puede ser de inicio brusco en su inmensa mayoría o preceder algunos síntomas prodrómicos como: escalofríos súbitos, náuseas, vómitos, temblor,

agitación y angustia, seguido de un cuadro clínico variable que puede ser enmascarado si la paciente está bajo anestesia general. Transcurre mediante dos fases.

Primera fase. Predominio de síntomas cardiovasculares: disnea intensa, tos seca, cianosis significativa, ansiedad creciente, pulso taquicárdico y débil que se hace imperceptible, presencia de estertores crepitantes en “marea montante”, “ritmo de galope” y paro cardiorrespiratorio.

Segunda fase. Predominio hemorrágico: diátesis hemorrágica con sangrado por venipuntura, equimosis, sangrado profuso después de la extracción fetal, CID, daño renal agudo, convulsiones, isquemia cerebral y *shock* irreversible hasta el fallo multiórganos y fallecimiento.

La presencia de colapso cardiovascular agudo con desaturación de la oxihemoglobina y taquicardia grave no explicable, debe hacer pensar en embolismo de líquido amniótico.

Más recientemente estas dos fases descritas para la clínica del ELA se han convertido en dos formas clínicas de presentación del ELA, que se describen a continuación.

Embolismo de líquido amniótico con predominio de colapso cardiovascular. Se caracteriza por un comienzo con *discomfort* respiratorio, se manifiesta por: disnea, dolor torácico y síntomas de *shock*, pérdida de la conciencia, inquietud y agitación, cianosis, tos y convulsiones, y donde el paro cardíaco puede ocurrir de manera precoz desde el comienzo de los síntomas, con un periodo promedio de 37 min. Además, el distrés fetal de origen desconocido puede aparecer antes que los signos de colapso cardiovascular; enseguida se evidencian los signos de disfunción ventricular izquierda con Pcap elevada, y disminución del índice de trabajo ventricular izquierdo y de la resistencia arterial sistémica, también aparecerá en poco tiempo las manifestaciones radiográficas de edema pulmonar cardiogénico. Un tercio de los casos de ELA tienen esta forma de presentación.

Embolismo de líquido amniótico con predominio de CID/atonía uterina. En esta forma clínica, los síntomas iniciales son sangrado vaginal que tiende a ocurrir como síntoma inicial durante el trabajo de parto, cesárea o inmediatamente después del alumbramiento placentario, el cual progresa rápido hacia un sangrado con útero atónico; si provocara un paro cardíaco en esta forma clínica, será más demorado en relación con el comienzo de los síntomas, con un promedio de 102 min. Además, se produce una disminución rápida del nivel de fibrinógeno que alcanza cifras por debajo de 100 mg/dL, y la tendencia a confundir el diagnóstico de embolismo de líquido amniótico con sangrado por atonía uterina, que es una complicación más frecuente en el parto o cesárea. Dos tercios de las formas clínicas del embolismo de líquido amniótico pertenecen a esta variedad.

Diagnóstico

A partir de criterios clínicos que incluyen colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria aguda y coagulopatía por consumo durante el trabajo de parto u operación cesárea, con exclusión de otras afecciones que pudieran justificarla.

El diagnóstico inicial adquiere carácter presuntivo y relativa frecuencia ante el desenlace fatal, carece de confirmación anatómica. No se dispone aún de una tecnología efectiva, confiable y rápida para ser aplicada en las sobrevivientes. La existencia de elementos formes fetales en la circulación pulmonar materna continúa siendo la base para el diagnóstico posmortem en el embolismo del líquido amniótico. La zinc coproporfirina I, componente normal del meconio, en valores séricos maternos superiores a 35 nmol/L sustenta el diagnóstico de embolismo del líquido amniótico.

El anticuerpo monoclonal TKH2 es un método serológico e histológico para la detección de componentes de la mucina, cuya sensibilidad en muestras de suero alcanza el 89 %.

La certeza diagnóstica surge cuando a las células epiteliales se asocian otros elementos propios del líquido amniótico: con mayor frecuencia mucina y grasa, en ocasiones pelos, hallados en cavidades cardíacas derechas o en la vasculatura pulmonar materna. También existe el apoyo de otros medios diagnóstico como:

- Rayos X de tórax: se observa edema pulmonar, y en ocasiones derrame pleural o atelectasias.
- Angiografía pulmonar o la escintigrafía pulmonar: Para confirmar la presencia de émbolos o irregularidades de la perfusión, pero a menudo es imposible realizarlas por la gravedad de la paciente.
- Ecocardiograma: suele observarse disfunción cardíaca con hipertensión pulmonar en la ecocardiografía transesofágica.
- Electrocardiograma: evidencia taquicardia, alteraciones de las ondas T y segmentos S-T, patrones de sobrecarga ventricular derecha.
- Gasometría: cambios en el pH, pero la hipoxemia es el elemento básico.
- Pruebas de la coagulación: disminución del fibrinógeno con aumento de sus productos de degradación o dímeros, tiempo de sangrado prolongado, tiempo de coagulación prolongado, trombocitopenia, compromiso del sistema extrínseco de la coagulación con tiempo de protrombina prolongado. Prueba del lazo. Rumpel Leed positiva.
- Pruebas cruzadas positiva (varía el efecto según la fase de la coagulación intravascular diseminada). Tiempo de tromboplastina parcial prolongado.

La sugerencia de que el embolismo de líquido amniótico está relacionado con un proceso anafilactoide, ha llevado a determinar los niveles de triptasa sérica, ya que se ha comprobado que esta enzima se encuentra aumentada en cualquier reacción anafilactoidea, pero sus resultados no han sido concluyentes para apoyar su uso como método diagnóstico.

No existen criterios diagnósticos del embolismo de líquido amniótico internacionalmente reconocidos, por lo cual se creó hace poco tiempo un grupo de trabajo integrado por un comité de medicina materno-fetal de la Sociedad de Medicina Materno-fetal y la Fundación para el Estudio del Embolismo de Líquido Amniótico, en Chicago, con el propósito de establecer criterios diagnósticos uniformes para reportar la existencia de un embolismo de líquido amniótico, sobre la base de:

- Identificar criterios clínicos específicos, si están presentes, no poseen explicación en ningún proceso fisiopatológico que no sea un embolismo de líquido amniótico.
- Aceptar la posibilidad de que algún caso atípico de embolismo de líquido amniótico puede excluirse.
- Recomendar en cualquier investigación que los casos reportados deben llenar la definición de caso del embolismo de líquido amniótico, para promover la uniformidad en los datos entre las mujeres que puedan tener este diagnóstico.
- En el estudio de estos pacientes deben identificarse los factores de riesgo, los principios de tratamiento y los posibles biomarcadores, actualmente específicos para estos pacientes.
- Una vez que tales marcadores se hayan identificados por análisis confinado al grupo de definición de caso uniforme, son utilizados para identificar otras mujeres con sospecha de embolismo de líquido amniótico cuya presentación debe ser atípica.

Como consecuencia de estos aspectos, ha surgido lo conocido como criterios diagnósticos de Clark para el diagnóstico de embolismo de líquido amniótico, que son los siguientes:

- Súbito comienzo de paro cardiorrespiratorio o hipotensión (presión sistólica superior a 90 mmHg) más compromiso respiratorio (disnea, cianosis o SpO_2 mayor que el 90 %).

- Documentar la aparición de signos y síntomas de coagulación intravascular diseminada, mediante el sistema de Scores del ISTH modificado para la embarazada (*International Society on Thrombosis and Hemostasis* (Véase tabla 119.1). La coagulopatía se debe detectar antes de la pérdida de suficiente cantidad de sangre que facilite el diagnóstico de coagulopatía dilucional o coagulopatía de consumo por *shock* (Capítulo 109).
- Comienzo de los signos clínicos durante el trabajo de parto o en los primeros 30 min después del alumbramiento placentario.
- No aparece fiebre superior a 38 °C durante el trabajo de parto.

Tabla 119.1. Puntuación diagnóstica de la coagulación intravascular diseminada en el embarazo

Medición	Puntuación
Recuento de plaquetas	>100 000=0 >100 000=1 >50 000=2
Tiempo de protrombina prolongado o INR	25 % ↑ = 0 25-50 % ↑ = 1 50 % ↑ = 2
Nivel de fibrinógeno (mg/dL)	200 =0 200 =1

Modificado de: International Society on Thrombosis and Hemostasia.

Una puntuación mayor o igual que 3 es compatible con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en el embarazo.

Estos nuevos criterios diagnósticos de embolismo de líquido amniótico tratan de sustituir otros criterios muy empleados internacionalmente, pero con diferencias entre ellos, sobre todo los criterios norteamericanos, británicos y japoneses, así como otros de distintos países sin que hasta el momento se pueda afirmar que uno es superior a otro.

Criterios norteamericanos:

1. Hipotensión aguda o paro cardíaco.
2. Hipoxia aguda definida como disnea, cianosis o paro respiratorio.
3. Coagulopatía definida como evidencia de laboratorio de coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis o hemorragia clínica grave, sin otras explicaciones.
4. Comienzo de los puntos 1, 2 y 3 durante el trabajo de parto, cesárea o dilatación y evacuación placentaria, dentro de 30 min. Posparto.
5. Ausencia de cualquier otra condición significativamente confusa o una explicación potencial para los signos y síntomas observados.

Criterios británicos. Cualquiera de los dos sin otra causa clara.

- Colapso materno agudo con uno o más de los cuadros siguientes:
 - Compromiso fetal agudo.
 - Arritmias cardíacas.
 - Paro cardíaco.
 - Coagulopatía.
 - Convulsiones.
 - Hipotensión.
 - Hemorragia materna.
 - Síntomas premonitorios: inquietud, entumecimiento, agitación, cortedad de la respiración o paro.

- Excluir mujeres con hemorragia materna como signo inicial de presentación, en los cuales no haya evidencia de coagulopatía precoz o paro.
- Mujeres en las cuales el diagnóstico fue hecho posmortem durante el hallazgo de escamas fetales y pelos en los pulmones.

Criterios japoneses:

- Si los síntomas aparecen durante el embarazo o en las primeras 12 h del puerperio.
- Si alguna intervención intensiva médica se realizó para tratar uno o más de los síntomas o enfermedades siguientes:
 - Paro cardiaco.
 - Sangrado grave de origen desconocido (mayor o igual que 1500 mL) en las primeras 2 h del puerperio.
 - Coagulación intravascular diseminada.
 - Insuficiencia respiratoria.
- Si los hallazgos o síntomas encontrados no pueden explicarse por otras enfermedades.
- Como para el embolismo del líquido amniótico la coagulopatía de consumo/coagulación intravascular diseminada debido a evidentes enfermedades como: placentación anormal, trauma durante el parto y puerperio o grave eclampsia/preeclampsia).

Diagnóstico diferencial

De inicio se debe diferenciar con complicaciones anestésicas: bloqueo epidural, alergia/reacción medicamentosa, tromboembolismo pulmonar, infarto de miocardio, abrupto placentario y hemorragia posparto de cualquier causa.

Dadas las manifestaciones posibles, se hace necesario considerar durante la evaluación de una paciente con probable diagnóstico de embolismo del líquido amniótico su diferenciación con otros procesos como:

- Embolia pulmonar por trombo o aire.
- Eclampsia.
- Broncoaspiración (síndrome de Mendelson).
- Shock hemorrágico.
- Infarto de miocardio.
- Neumotórax bilateral.
- Sepsis puerperal grave.

Tratamiento

El embolismo de líquido amniótico constituye grave emergencia que requiere tratamiento rápido y eficaz con la interacción del intensivista, el anestesiólogo, el hematólogo y el obstetra.

Medidas profilácticas. Resultan de gran importancia si se tiene en cuenta que una vez establecido el cuadro clínico de la enfermedad, todas las estadísticas registran elevada mortalidad. Entre ellas se mencionan:

- Uso racional de oxitócicos.
- Evitar en lo posible instrumentación durante el parto.
- Realizar cesárea en los casos que resulte estrictamente necesario.
- Seguimiento adecuado y control de factores de riesgo durante el embarazo.

Se recuerda el alto riesgo para esta entidad de las multiparas añosas con partos tumultuosos.

Medidas de reanimación. Encaminadas a lograr conservación de la perfusión periférica, oxigenación, mantenimiento del gasto cardiaco y tratamiento de la coagulopatía:

- Reposo en posición semisentada lo más verticalmente posible.
- Garantizar la oxigenación con cualquier método y medio disponible, ya sea con máscara o intubación endotraqueal con ventilación mecánica para lograr:
 - Tensión arterial sistólica mayor que 90 mmHg.
 - Presión arterial de oxígeno por encima de 60 mmHg.
 - Saturación arterial de oxígeno superior a 90 %.
 - Diuresis horaria mayor que 25 mL/h.
- Canalizar dos venas o pasar catéter venoso central o Swan-Ganz para medir presión venosa central y presión capilar.
- Vigilancia constante de los signos vitales.
- Balance hidromineral estricto.
- Sonda nasogástrica para profilaxis de la broncoaspiración.
- Monitorización cardiorrespiratoria continua.
- Sonda vesical permanente.
- Reponer volumen con cristaloides hasta lograr una presión venosa central o Pcap superior a 12 mmHg, en cuyo caso se recomienda utilizar agentes inotrópicos, particularmente dobutamina (5-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o dopamina (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o ambas. En casos de hipotensión con disminución significativa del gasto cardiaco y poscarga ventricular derecha elevada, emplear norepinefrina y ajustar según la respuesta. La nitroglicerina se usa en casos de hipertensión pulmonar evidente o vasospasmo coronario, en dosis de 5 mg/min.
- Torniquetes.
- Meperidina 100 mg i.v.
- Digoxina 0,8 mg i.v. y luego 0,2 a 0,4 mg i.v. cada 4 h. Dosis total 1,6 mg.
- Aminofilina 0,5 mg/kg/h, si existen signos de broncospasmo.
- Hidrocortisona de 1 a 2 g i.v. y luego continuar con 250 mg i.v. cada 4 h pensando en la respuesta inmune como causa del embolismo del líquido amniótico.
- Diuréticos de ASA como la furosemida 0,4 mg/kg/dosis.
- Atropina: 0,5 mg para evitar los reflejos cardiacos depresivos.
- *Bypass* cardiopulmonar y tromboembolectomía de las arterias pulmonares si existe cor pulmonar agudo y *shock* posparto, lo cual constituye el tratamiento de elección y de mayor eficacia reportado.
- Reposición de factores con plasma fresco, crioprecipitado o sangre fresca, para garantizar hematócrito mayor que 25 %, plaquetas por encima de 20 000/mm³ y concentración de fibrinógeno por encima de 100 mg/dL.
- Evacuación uterina lo antes posible.
- Si se desarrolla coagulación intavascular diseminada, se debe realizar el tratamiento de esta. Por lo general estará indicada la heparina de 10 000 a 20 000 U (100-200 mg) como dosis inicial y continuar con 5000 U cada 6 h, mientras dure el sangrado. Cuando la paciente rebasa el estado de coagulación intavascular diseminada deberá prepararse para combatir la insuficiencia renal que pudiera haberse establecido.

En casos de sangrados vaginales causados por atonía uterina, se aconseja el uso de oxitocina i.v., de 20 a 40 uL/L o metilergonovina i.m. de 0,4 a 0,8 mg. El uso de misoprostol en dosis de

800 a 1000 mg por vía rectal puede ser útil, y en caso de no resolver, evaluar la histerectomía con ligadura de las arterias hipogástricas.

En el caso de que a la paciente se le haya aplicado previo al embolismo del líquido amniótico un bloqueo epidural, el anestesiólogo deberá extremar la vigilancia de las funciones sensitivas y motoras para detectar el desarrollo de un hematoma epidural que requerirá de una laminectomía de urgencia para su tratamiento.

El catéter epidural se debe retirar cuando se tenga la certeza de que los problemas de coagulación han sido resueltos; si se requiere una intervención cesárea o maniobras obstétricas como fórceps, y no se tenga un catéter epidural colocado antes de la embolismo del líquido amniótico, deberá estabilizarse a la paciente dentro de lo posible y luego recurrir a la anestesia general.

A pesar de los avances en la Terapia Intensiva, estos han tenido poco impacto en la reducción de la mortalidad por embolismo de líquido amniótico, y aunque se ha reportado una sobrevivencia entre el 20 y el 40 %, lo cierto es que entre el 60 y el 70 % fallecen en las primeras 5 h de producido el pase de contenido de líquido amniótico a la circulación materna, y que por tal motivo las medidas de prevención son la “regla de oro” en el manejo de esta entidad.

Bibliografía

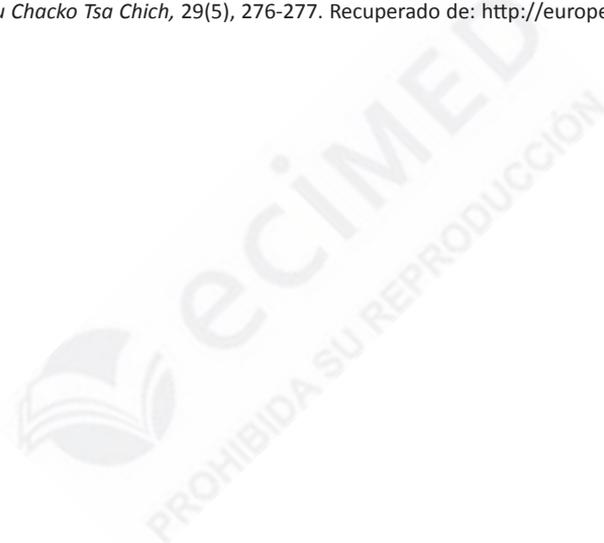
- Baskett, T. F., et al. (2014). *Amniotic fluid embolism. Munro Kerr's Operative Obstetrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Baver, P., Lelarge, P., Henneguain, L. and Larcan, A. (1995). Thromboembolismo during amniotic fluid embolism. *Intensive Care Medicine*, 21(4), 384. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/en/apps-intensive-care-medicine/articulo/S217357271730067X>
- Benson, M. D. (2017). What Is New in Amniotic Fluid Embolism?: Best Articles From the Past Year. *Obstet Gynecol*, 129(5):941-942. doi: 10.1097/AOG.0000000000001997.
- Benson, M. D., Lindberg, R. E. (1996). Amniotic fluid embolism, anaphylaxis and tryptase. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 175(3), 737-743. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/8828446>
- Benson, M. D. (1995). Anaphylactoid syndrome of pregnancy. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 172(4), 1158-67. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91474-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)91474-9)
- (1993). Nonfatal amniotic fluid embolism: Three posible cases and a new clinical definition. *Archives of Family Medicine*, 2(9), 989-994. Recuperado de: <https://triggered.clockss.org/ServeContent?url=http://archfami.ama-assn.org%2Fcgi%2Fcontent%2Fabstract%2F2%2F9%2F989>
- Bonnet, M. P., Zlotnik, D., Saucedo, M., Chassard, D., Bouvier-Colle, M. H, Deneux-Tharoux, C. (2018). French National Experts Committee on Maternal Mortality. Maternal Death Due to Amniotic Fluid Embolism: A National Study in France. *Anesth Analg*, 126(1):175-182. doi: 10.1213/ANE.0000000000002511.
- Burrows, A., Khoo, S. K. (1995). The amniotic fluid embolism syndrome: 10 years experience at a major teaching hospital. *Australian New Zealand Journal Obstetrics Gynecology*, 35(3), 245-250. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1995.tb01973.x
- Cheung, A. N. and Luk, S. C. (1994). The importance of extensive ampling and examination of cervix in suspected cases of amniotic fluid embolism. *Archives of Gynecology Obstetrics*, 255(2), 101-105. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092886>
- Chol, D. M. and Duffy, B.L. (1995). Amniotic fluid embolism. *Anaesthetic Intensive Care*, 23(8), 698-699. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00>
- Clark, S. L., Romero, R., Dildy, G. A., Callaghan, W. M., Smiley, R.M., Bracey, A.W., et al. (2016). Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*, 215(4):408-12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.037
- Clark, S.L. (2014). Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*, 123(2 Pt 1):337-48. doi: 10.1097/AOG.000000000000107.
- Clark, S. L. (2010). Amniotic fluid embolism. *Clinic Obstetrics and Gynecology*, 53(2), 322-328. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181e0ead2

- Clark, S. L., Hankins., G. D., Dudley, D. A, Dildy, G. A. and Porter, T. F. (1995). Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 172 (4): 1158-1167. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91474-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)91474-9)
- Conde Agudelo, A. and Romero, R. (2009). Amniotic fluid embolism: an evidence based review. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 201, 445.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.052
- Courtney, L. D. (1974). Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Surv*, 29: 169-177.
- Curtis, J. M. (1996). Amniotic fluid embolism. *Australian New Zealand Obstetrics Gynecology*, 36(2), 226. DOI: 10.1155/2013/274814
- Dib, N. and Bajwa, T. (1996). Amniotic fluid embolism causing severe left ventricular dysfunction and death: case report and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagnosis*, 39(2), 177-180. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00>
- Dudney., T. M. and Elliott, C. G. (1994). Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat and air. *Progress Cardiovascular Disorder*, 36(6), 447-474. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8184098>
- Extermann, P. (1997). Amniotic fluid embolism. *Revista Medicina Suisse Romande*, 116(4): 289-290. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/8693259/>
- Fineschi, V., Gambassi, R., Gherardi, M. and Turillazi, E. (1998). The diagnosis of amniotic fluid embolism: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase. *International Journal of Legal Medicine*, 111(5), 238-43. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004140050160?LI=true>
- Frati, P., Folds-Papp, Z., Zaami, S., Busardo, F.P. (2014). Amniotic fluid embolism: what level of scientific evidence can be drawn? A systematic review. *Curr Pharm Biotechnol*, 14(14):1157-62.
- Gad, N. (1996). Amniotic fluid embolism (it can present without respiratory manifestations) Case report. *Clinical Experimental Obstetrics and Gynecology*, 23(4), 248-251. Recuperado de: <http://cat.inist.fr/?a-Modele=afficheN&cpsidt=10130115>
- Gilber, V. M. and Danielsen, B. (1999). Amniotic fluid embolism decreased mortality in a population-based study. *Obstetrics and Gynecology*, 93(6), 973-77. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00004-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00004-6)
- Gist, R. S., Stafford, I. P., Leibowitz, A. B and Beilin, Y. (2009). Amniotic fluid embolism. *Anesth Analgesic*, 108(5), 1599–1602. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819e43a4
- Gogola, J. and Hankins, G.D. (1998). Amniotic fluid embolism in progress: a management dilemma. *American Journal of Perinatology*, 15(8), 491-93. doi: 10.1177/1091592303253865
- Gómez de la Torre, R., Rubio Barben, S. and Almodovar Rico, V. (1994). Amniotic fluid embolis. *Medicine Clinica (Barcelona)*, 103(5), 180-188. DOI: 10.4103/0972-5229.58537
- Guasch, E., Voge, I. C., Palacio, F. and Fornet, I. (1996). Amniotic fluid embolism: review. *Revista Española Anestesiología y Reanimación*, 43(5), 180-184. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/journals/rev-esp-anestesiol-reanim/>
- Hasenburg, A., Jaspers, V., Siegmund Schultze, E. and Spatling, L. (1999). Fatal amniotic fluid embolism 20 hours after secondary cesarean section. *Gynacologe*, 27(5), 352-354. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00->
- Heidenreich, W. (1993). (Clinical aspects of amniotic fluid embolism). *Zentralbl Gynakology*, 115(5), 233-237. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00->
- Hern, W. M. (1994). Laminaria versus Dilapan osmotic cervical dilators for out patient dilation and evacuation abortion: randomized chort comparison of 1001 patients *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171(5), 1324-1328. Recuperado de: <http://www.ajog.org/article/0002-9378%2894%2990155-4/abstract>
- Indraccolo, U., Battistoni, C., Mastrantonio, I., Di Iorio, R., Greco, P., Indraccolo, S. R. (2018). Risk factors for fatality in amniotic fluid embolism: a systematic review and analysis of a data pool. *J Matern Fetal Neonatal Med*, (5):661-665. doi: 10.1080/14767058
- Ito, F., Akasaka, J., Koike, N., Uekuri, C., Shigemitsu, A., Kobayashi, H. (2014). Incidence, diagnosis and pathophysiology of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol*, 34(7):580-4. doi: 10.3109/01443615.2014.919996.
- Kanayama, N., Tamura, N. (2014). Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(6):1507-17. doi: 10.1111/jog.12428.
- Kanayama, N., et al. (2010). Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 27(1): Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1447-0756.2010.01319.x/abstract>

- Kaptanoglu, M., et al. (1999). Lung mass due to amniotic fluid embolism-an intrathoracic complication of pregnancy. *Scand Cardiovasc Journal*, 33(2), 117-19. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14017439950141939?journalCode=icdv20>
- King, M. B. and Harmon, K. R. (1994). Unusual forms of pulmonary embolism. *Clinical Chest Medicine*, 15(13), 561-580. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7982347>
- Kissko, J. M., et al. (2013). Amniotic fluid embolism. *Anesthesiology Clinics*, 31, 609-621. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2013.03.005>
- Knight, M., et al. (2010). Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstetrics Gynecology*, 115(5), 910-917. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d9f629
- Kobayashi, H., et al. (1993). Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes Neuac alpha 2-6 Gal Nac. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168: 848-853. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00029378/168/2?sdsc=1>
- Koegler, A., Sauder, P., Marolf, A. and Jaeger, A. (1994). Amniotic fluid embolism: a case with non-cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Medicine*, 20(1): 45-46. doi: 10.1007/BF02425055
- Kramer, M. S., et al. (2012). Amniotic fluid embolism: Incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119, 874. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03323.x
- Kramer, M. S., Rouleau, J., Baskett, T. F. and Joseph, K. S. (2006) for the Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet*, 368: 1444-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69607-4
- Lamy, C., Sharshar, T. and Mas, J. L. (1996). Cerebrovascular diseases in pregnancy and puerperium. *Neurology*, 152 (6-7): 422-440. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944239>
- Lau, G. (1994). Amniotic fluid embolism as a cause of sudden maternal death. *Medicine Science Law*, 34 (3): 213-220. DOI:10.1177/002580249403400305
- Lau, G. and Chui, P. P. (1994). Amniotic fluid embolism: a review of 10 fatal cases. *Singapore Medicine Journal* 35 (2): 180-183. Recuperado de: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/3502/3502a10.pdf>
- Leitner, L., Bayer, P. and Fabsits, M. (1995). Amniotic fluid embolism a case report with positive outcome. *Anesthesiology Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 30 (2): 113-115. doi: 10.1055/s-2007-996459
- Liao, C. Y., Luo, F. J. (2016). Amniotic Fluid Embolism with Isolated Coagulopathy: A Report of Two Cases. *J Clin Diagn Res*, 10(10):QD03-QD05.
- Liu, P., Peng, W. and Zhang, A. (1997). The value of blood sedimentation test in early diagnosis of amniotic fluid embolism. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*, 32(11): 669-70. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00>
- Locksmith, G. E. (1999). Amniotic fluid embolism. *Obstetrics Gynecology Clinics* 26(3), 435-444. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70088-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70088-7)
- Locksmith, G. J. (1999). Amniotic fluid embolism. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 26(3): 435-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70083-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70083-8)
- Lunetta, P. and Penttila, A. (1996). Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Institutes Journal of Legal Medicine*, 108 (4): 210-214. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652427>
- Maher, J. E., Wenstrom, K. D., Hauth, J. C. and Meis, P. J. (1994). Amniotic fluid embolism after saline amniotic fusion: two cases and review of literature. *Obstetrics and Gynecology*, 83: 851-854. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159374>
- Maradny, E., Kanayana, N., Halim, A., Macharak, K. and Terao, T. (1995). Endothelin has a role in early pathogenesis of amniotic fluid embolism. *Gynecology and Obstetrics Investigation*, 40(1): 14-18. doi: <https://doi.org/10.1159/000292294>
- Marcus, B., Collins, K. and Harley, R. (2005). Ancillary studies in amniotic fluid embolism. A case report and review of the literature. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 26: 92-95. Recuperado de: <http://www.biomedsearch.com/nih/Ancillary-studies-in-amniotic-fluid/15725785.html>
- Margarson, M. P. (1995). Delayed amniotic fluid embolism following cesarean section under spinal anaesthesia. *Anhaesthesia*, 50 (9), 804-806. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7573873>
- Martín, M. P. (1996). Amniotic fluid embolism. *Clinics Obstetrics and Gynecology*, 39(1), 101-106. Recuperado de: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00>
- Marx, J. A., et al. (2014). *Acute complications of pregnancy. En Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Recuperado de: <http://www.clinicalkey.com>.

- McDonnell, N. J., et al. (2013). Amniotic fluid embolism: A leading cause of maternal death yet still a medical conundrum. *International Journal of Obstetrics Anaesthesia*, 22, 329. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.08.004>
- McDougall, R. J. and Duke, G. J. (1995). Amniotic fluid embolism syndrome: case report and review. *Anaesthesia Intensive Care*, 23(6), 735-740. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669613>
- Morau, E., Proust, A., Ducloy, J. C. (2017). Maternal deaths due to amniotic fluid embolism. Results from the French confidential enquiry into maternal deaths, 2010-2012. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 45(12S):S43-S47. doi: 10.1016/j.gofs.2017.10.014.
- Mu, Y., McDonnell, N., Li, Z., Liang, J., Wang, Y., Zhu, J., Sullivan, E. (2015). Amniotic fluid embolism as a cause of maternal mortality in China between 1996 and 2013: a population-based retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16(1):316.
- Noble, W. H. and Amand, J. (1993). Amniotic fluid embolus. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 40(10): 971-980. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03010102>
- Ohi, H., Kobayashi, H. and Terao, T. (1993). (A new histologic diagnosis for amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes mucin-type glycoprotein). *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 45(5): 464-470. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098728>
- Oi, H., et al. (2010). Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 20: 138-144. doi: <https://doi.org/10.1159/000313302>
- Pan, Y. and Li, X. (1995). Analysis of 29 maternal deaths caused by amniotic fluid embolism. *Chung Hua Fu Chanko Tsa Chih*, 30(6), 349-351. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/7555369>
- Pantaleo, G., Luigi, N., Federica, T., Paola, S., Margherita, N., Tahir, M. (2014). Amniotic fluid embolism: review. *Curr Pharm Biotechnol*, 14(14):1163-7.
- Petroiann, G. A., et al. (1999). Meconium and amniotic fluid embolism effects on coagulation in pregnant mini-pigs. *Critical Care Medicine*, 27(2), 348-55. Recuperado de: http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1999/02000/Meconium_and_amniotic_fluid_embolism__effects
- Petroianu, G. A., Makeck, W., Bergler, W. F., Altmannsberger, S. H. and Rufer, R. (1996). Oximetry for amniotic embolism in mini-pigs: tail or snout. *Transboundary and Emerging Diseases*, 43(1), 415-421. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0442.1996.tb00469.x/full>
- Pettrof, S., Thill, B., Levasche, S., Blaise, M. and Pourriat, J. L. (1994). Amniotic embolism with favourable outcome. *Annales Francalses Anesthésie Réanimation*, 13(1), 135-137. doi: 10.1016/S0750-7658(94)80199-1
- Pollak, L., Shiffer, J., Leonov, Y. and Zaidenstein, R. (1995). Acute subdural hematoma following disseminated intravascular coagulation associated with an obstetric catastrophe. *Israel Journal of Medical Sciences*, 31(8), 489-491.
- Prosper, S. C, Goudge, C. S. and Lupo, V. R. (2007). Recombinant factor VIIa to successfully manage disseminated intravascular coagulation from amniotic fluid embolism. *Obstetrics Gynecology*, 109, 524-5. doi: 10.1097/01.AOG.0000235711.11817.8c
- Ravindra, J. (1991). Sudden maternal deaths probably due to obstetrical pulmonary embolism in Malaysia for 1991. *Medical Journal of Malaysia*, 49(1), 53-61. Recuperado de: http://webftp.cpicm.vcl.sld.cu/Antivirus/nod32/actualizaciones/act_manual/update%20ESET.exe
- Roberts, C. L., Algert, C. S., Knight, M. and Morris, J. M. (2010). Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *International Journal of Obstetrics Gynaecology*, 117: 1417-1421. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2010.02656.x/pdf>
- Romero, C., et al. (2005). Embolia por líquido amniótico: una puesta al día a propósito de un caso. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 20(1): 38-41. Recuperado de: <http://www.medicina-intensiva.cl/revista-web/revistas/indice/2005-1/9.pdf>
- Romero, R., Kador, N., Vaisbuch, E. and Hassam, S. S. (2010). Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? *American Journal of Reproductive Immunology*, 64: 113-125. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00823.x
- Roung, S. I, Pragnarn, R. and Herabutya, Y. (1993). Amniotic fluid embolism a case report. *Journal of Medicine Association in Thailand*, 76(Suppl 1), 105-107. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/8113647/>
- Sharshar, T., Lamy, C. and Mas, J. L. (1995). Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in pregnancy study group. *Stroke*, 26(6): 930-936. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7762040>

- Skolnik, S., Ioscovich, A., Eidelman, L.A., Davis, A., Shmueli, A., Aviram, A., Orbach-Zinger, S. (2017). Anesthetic management of amniotic fluid embolism-a multicenter, retrospective, cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-5. doi: 10.1080/14767058.2017.1404024.
- Syed, S. A. and Dearden, C. H. (1996). Amniotic fluid embolism: emergency management. *Journal of Accident Emergency Medicine*, 13(4): 285-286. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1342736/>
- Tuffnell, D. J., et al. (2014). Amniotic fluid embolism. *Obstetrics Gynaecology and Reproductive Medicine*, 24, 148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.04.004>
- Tufnell, D. J. (2005). United Kingdom amniotic fluid embolism register. *International Journal of Obstetrics Gynaecology*, 112, 1625-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00770.x
- Van Geijn, H. and Vothkecht, S. (1996). Training in the management of critical problems: Teachers view. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 65(1), 145-148. doi: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(95\)02320-R](https://doi.org/10.1016/0028-2243(95)02320-R)
- Van Heerden, P. V., Webb, S. A., Hee, G., Corkeron, M. and Thompson, W. R. (1996). Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesthesia and Intensive Care*, 24(1), 87-90. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/8669661>
- Zhanj, L. M. and Ding, H. (1994). Analysis of national maternal death surveillance: 1989-1991. *Chung Hua Fu Chacko Tsa Chich*, 29(9), 514-517. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/7835124>
- Zheng, Q. L. and Zhang, X. M. (1994). Analysis of 29 cases of maternal deaths caused by incorrect use of oxytocin. *Chung Hua Fu Chacko Tsa Chich*, 29(5), 276-277. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/7956550>



INFECCIÓN PUERPERAL

Dr. Alexis Corrales Gutiérrez

La infección puerperal es la invasión directa de microorganismos patógenos a los órganos genitales durante o después del parto, y se ve favorecida por los cambios locales y generales del organismo materno en estas etapas. Esta definición estaría incompleta si no se tiene en cuenta que, no solo los genitales se afectan, también algunos órganos vitales como pulmón, corazón y otros pueden padecer de disfunción grave.

Junto con los trastornos hipertensivos del embarazo y la hemorragia, históricamente es una de las tres principales causas de mortalidad materna. En la actualidad se reporta que el 15 % de todas las muertes maternas que ocurren a nivel mundial son debidas a infecciones puerperales.

La mujer embarazada está más predispuesta a desarrollar infecciones graves, sobre todo en los periodos iniciales del puerperio. La inmunología, la fisiología y los cambios locales y generales, propios del embarazo, la hacen más susceptible. La taquicardia, la disminución de las reservas de oxígeno y la hipercoagulabilidad hacen, en ocasiones, que se retarde el diagnóstico de sepsis, lo que puede ser fatal para la evolución de la puérpera.

Factores predisponentes

- Operación cesárea.
- Relaciones sexuales en las últimas 4 semanas del embarazo.
- Duración excesiva del trabajo de parto.
- Múltiples exploraciones vaginales.
- Rotura prematura de las membranas.
- Corioamnionitis.
- Retención de tejido placentario.
- Vaginosi bacteriana en el embarazo.
- Grandes pérdidas hemáticas en el parto.
- Extracción manual de la placenta.
- Parto instrumentado con desgarros múltiples.
- Control prenatal deficiente.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Obesidad.
- Anestesia general.
- Técnicas quirúrgicas deficientes.

Bacteriología

Los microorganismos que invaden el lugar de implantación placentaria, y las incisiones y laceraciones como consecuencia del parto, pueden introducirse por fuentes exógenas, o ser parte de la flora normal del cuello y del tracto genital inferior, que se hacen oportunistas debido a diferentes factores como el déficit inmunológico de la puerpera o también a la presencia de vaginosis bacteriana no tratada.

Los gérmenes aerobios gramnegativos y en particular enterobacterias son los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia. *E. coli* representa el 50 % de los gérmenes aislados, y *Klebsiella*, *Serratia* y *Enterobacter* el 30 % más; después le siguen los estreptococos alfa y beta hemolítico del grupo B. Por último, pueden estar presentes *Bacteroides fragilis* y peptoestreptococos.

Desde el punto de vista clínico existen elementos de orientación respecto al tipo de germen causante de la infección. La presencia de loquios achocolatados con olor fecal es típico de los anaerobios; la cronicidad de la infección con fenómenos embólicos sépticos orientan hacia una infección por *Bacteroides fragilis* entre los ejemplos más típicos.

Vías de propagación

- Epitelial ascendente.
- Linfática.
- Hemática.
- Por contigüidad.

Estas vías de propagación darán lugar a las diferentes formas clínicas, como:

- La vía epitelial ascendente se corresponde con la endometritis, salpingitis, pelviperitonitis y abscesos o formas abscedadas como el absceso tuboovárico del espacio de Douglas, etc.
- La vía linfática, se relaciona con las parametritis.
- La vía hemática, da origen a la sepsis generalizada con metástasis sépticas a distancia.
- La vía por contigüidad se establece mediante la participación de los genitales internos en una apendicitis, por ejemplo.

Formas clínicas de la infección puerperal

Las formas clínicas de la infección puerperal se dividen en localizadas (endometritis, salpingitis, douglasitis, parametritis) y sepsis generalizadas. Se dedicará un apéndice a las infecciones poscesáreas.

Endometritis puerperal

La endometritis es más frecuente en el puerperio que en otros momentos de la vida sexual, lo cual se debe a las malas condiciones defensivas en que el endometrio se encuentra. La falta de tapón mucoso cervical, la existencia constante de gérmenes en la cavidad uterina, la herida placentaria y la falta de ciclo, así como de regeneración endometrial, favorecen estas endometritis. Sus síntomas son los de toda infección genital ascendente, los principales son fiebre, dolor, loquios purulentos y subinvolución uterina.

En la exploración nos damos cuenta de que el útero está aumentado de tamaño, no solo porque su involución está retrasada, también se produce una retención de loquios. Estos loquios retenidos en la cavidad uterina pueden, en ocasiones, no tener capacidad infectante, pero dan

fiebre debido a su reabsorción, y no por verdadera infección puerperal. A esta situación se le denomina loquiometra y debe descartarse siempre de la endometritis puerperal, donde los loquios son altamente infectantes, con aspecto purulento. Su retención provoca piometra, que debe diferenciarse del loquiometra o falsa infección puerperal.

Normalmente el útero puerperal alcanza la altura del ombligo el primer día del puerperio, para desaparecer por detrás de la sínfisis del pubis al noveno día, si esta marcha regresiva se retrasa, se dice que existe subinvolución uterina, que es la forma clínica de la infección puerperal con localización preferentemente uterina, aunque se generaliza rápido. Es la infección de restos placentarios que, al crear una zona propicia para la pululación de los gérmenes, da lugar a complicaciones muy graves hemorrágico-infecciosas.

Salpingitis puerperal

En un primer periodo, las trompas están solo tumefactas y sumamente congestivas; después comienza la supuración, y se origina un absceso, en el que por ocluirse en reacción defensiva ambos extremos, abdominal y uterino de la trompa, queda limitado a su cavidad y provoca pio-salpinx. Los síntomas son dolor, fiebre, reacción peritoneal y tumor anexial al tacto. Los dolores aparecen por la irritación de los plexos nerviosos regionales y del peritoneo parietal, los que afectan a toda la región del hipogastrio, pero suelen extenderse a la región lumbosacra y a veces ocasionar irradiación hacia los miembros inferiores. Existe gran congestión pélvica con hipertermia local; son procesos extraordinariamente dolorosos. La fiebre es elevada, pero poco remitente, tiende solo a formar picos en la etapa final de la supuración. Además, se observa fuerte reacción de defensa en la región hipogástrica, con un cuadro parecido al de abdomen agudo, a veces hay vientre “en tabla” y desde luego, se aprecia mayor o menor empastamiento inflamatorio de las cubiertas abdominales.

Pelviperitonitis, douglasitis

La pelviperitonitis es la inflamación del peritoneo pélvico. Se sabe que la capacidad de defensa contra la infección de esta región del peritoneo es mayor que en otras regiones, debido a la mayor capacidad de resistencia del peritoneo de la pelvis y a la mayor facilidad con que se limitan estos procesos, por formación de adherencias fibrinosas en las que participan las asas intestinales y el epiplón. Estos abscesos purulentos buscan, como es natural, su salida hacia el exterior mediante los puntos más bajos de la cavidad, sobre todo en dirección al espacio de Douglas, para formar así la douglasitis o absceso de Douglas.

Parametritis puerperal

La parametritis consiste en una inflamación de tejido conjuntivo del parametrio. Este tejido es muy lacunar, muy vascularizado, y al infectarse aparece una inflamación difusa con linfangitis. Estas inflamaciones difusas originan a veces un absceso del parametrio, denominada parametritis purulenta o absceso parametrial; a los signos inflamatorios se añade la sensación de fluctuación, de colección líquida.

Los síntomas clínicos de la parametritis puerperal son:

- Fiebre continua, poco remitente y por lo general elevada, que puede alcanzar hasta 40 °C y nunca por debajo de 38 °C.
- Dolor, muy acentuado, que se extiende hacia las regiones laterales de la pelvis y la región sacra.

- También existe dolor a la palpación, e incluso a la presión, en la región suprasinfisaria, que se extiende desde la misma sínfisis pubiana hasta el punto medio de la distancia entre el monte de Venus y el ombligo.
- En algunos casos se percibe el vientre muy duro, con plastrón inflamatorio, sensación de defensa y ligero edema de las cubiertas abdominales. Si se realiza un tacto vaginal, se palpa el engrosamiento de uno o de los dos parametrios, que aparecen como un tejido endurecido, muy doloroso y a veces fluctuante, el cual ocupa y rellena los fondos de saco vaginales laterales y en ocasiones también el posterior. Este hallazgo exploratorio es distinto del que se encuentra en la anexitis. Si se trata de un piosalpinx o de un pioovario, mediante tacto rectal se palpa el anejo aumentado de tamaño y doloroso, pero todo el tejido conjuntivo, sobre todo en las formas recientes, se halla libre, de tal manera que, presionando la vagina hacia un lado, se llega a la pared lateral de la pelvis.

En el caso de la parametritis, al introducirse los dedos hasta el fondo del saco lateral, se encuentra la sensación de tumor doloroso, el dedo se detiene en la exploración, por lo que no puede palparse la trompa ni el ovario. En nuestra experiencia, estas parametritis son la causa de cuadros febriles puerperales con difícil diagnóstico y debe pensarse en ellas siempre que no esté claro el cuadro clínico de las demás formas clínicas de la sepsis puerperal.

Sepsis generalizada

Cuando la infección penetra los vasos, provoca dos tipos de accidentes:

- Siembras hematógenas.
- Enfermedad tromboembólica puerperal.

Se explica por qué los gérmenes que están en un foco séptico se ponen en contacto con el aparato circulatorio y a veces penetran en él de manera intermitente (la entrada se corresponde con los picos febriles, escalofríos, temblores, etc.); lo cual es más evidente cuando el acceso al torrente sanguíneo se acompaña de trombos supurados.

Los síntomas primitivos consisten en fiebre, que es elevada pero discontinua, con ascensos bruscos, acompañada por escalofrío. Cuando el fragmento de trombo se desprende, la penetración de los gérmenes da lugar a una elevación violenta de la temperatura, que puede llegar hasta 40 °C y más. Esta fiebre dura pocas horas para luego manifestarse de forma intermitente de dos a tres veces en el día. Con la mejoría del proceso se espacian estos accesos y pueden pasar tres o cuatro días sin que aparezcan.

El pulso es un indicador de la marcha de la infección, aun mejor que la temperatura. En ocasiones, algunas enfermas no presentan fiebre durante varios días y puede considerárseles hasta curadas, sin embargo, se mantiene la taquicardia; debe descartarse entonces otras causas como anemia severa, hipertiroidismo, etc.; aunque se debe señalar que una paciente con infección grave mantendrá un cuadro taquicárdico durante varios días que hasta alcanzar de manera progresiva la normalidad. En la sepsis generalizada pueden ocurrir localizaciones en distintos órganos, que es conveniente puntualizar.

La localización más frecuente es el pulmón. La circulación venosa de retorno a través del corazón derecho y las arterias pulmonares, lleva los gérmenes al pulmón donde se pueden producir neumonías metastásicas, abscesos de pulmón o infartos pulmonares; esto último, ocurre cuando el trombo desprendido es lo suficientemente grande para provocar no solo la infección, sino el infarto pulmonar que es invadido después por los gérmenes. En toda púerpera con afectación pulmonar inflamatoria se debe descartar que sea producto de una complicación a distancia; también se puede observar la localización pleural del proceso.

Cuando los gérmenes logran atravesar la barrera que forman los capilares pulmonares, penetran en la circulación arterial y pueden provocar lesiones en diferentes órganos como el corazón y sus válvulas, sobre todo la mitral (son muy frecuentes las endocarditis del corazón izquierdo). Los gérmenes casi siempre serán el estreptococo hemolítico, raramente *E. viridans* y *Estafilococo aureus*. Puede afectarse el hígado, el riñón, los intestinos y el cerebro, cada uno de ellos ocasiona síntomas particulares, que no es momento de describir aquí.

Enfermedad tromboembólica puerperal

Tromboflebitis femoral

Aparece casi siempre en el puerperio tardío, hacia el octavo a décimo días. Existe aumento súbito de la temperatura con escalofríos iniciales, y la paciente queja de dolor en unas de sus piernas, con mayor frecuencia en la izquierda. Se eleva el calor local y a la palpación se encuentra dolor en el trayecto de una de las venas, a veces como un cordón duro, pero en ocasiones falta si es una vena profunda. Puede existir edema desde muy leve hasta gran tumefacción.

Tromboflebitis pélvica

Es un cuadro de difícil diagnóstico y se sospecha cuando aparece fiebre elevada (hasta 40 °C o más), en el puerperio y al examen físico no se hallan focos de localización del proceso. Son comunes las complicaciones de tipo metastásicas, fundamentalmente en el pulmón, que pueden llegar al absceso pulmonar, y se reporta con mayor ocurrencia en los partos por cesárea debido a mucha manipulación pélvica.

Sepsis poscesárea: problemática actual

La sepsis poscesárea está comprendida dentro de las sepsis intrahospitalarias. Esta intervención es la más frecuente dentro de la práctica obstétrica y su empleo ha ido en ascenso en los últimos tiempos; son varios los factores causantes de este incremento:

- Cuidadoso seguimiento del estado fetal.
- Mejor manejo del riesgo obstétrico.
- Su contribución en algunos aspectos para mejorar la morbimortalidad perinatal.
- El temor a las demandas legales y administrativas.

En el Hospital de Maternidad Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara, la tasa general de infección en 2013 fue del 2,3 %. La sepsis poscesárea fue del 0,9 %. A la manipulación durante el trabajo de parto (tactos vaginales) y a la rotura prematura de las membranas ovulares se les atribuye la gran mayoría de las contaminaciones del endometrio, aunque existen otros mecanismos de infección. Pueden penetrar bacterias durante un trabajo de parto prolongado, exploraciones manuales del útero durante el alumbramiento o a partir de la activación de los gérmenes de la flora cervical o de una vaginosis previa.

Pero estos mecanismos no explican el neto incremento de infecciones que se observa en mujeres que paren por cesárea, comparado con las que lo hacen por vía vaginal. La presencia de bacterias en tejidos desvitalizados acelera la difusión del proceso infeccioso hacia el endometrio y el parametrio. La incisión uterina puede exponer los vasos y los linfáticos dentro del miometrio a la invasión bacteriana directa; además, puede suceder contaminación del peritoneo abdominal debido a bacterias que existen en el líquido amniótico al efectuar la cesárea. Las bacterias aisladas en líquido amniótico y endometrio al realizar la intervención son las mismas que luego aparecen en la endometritis, lo cual explica su existencia antes del parto.

Teniendo en cuenta la importancia de la infección poscesárea, es práctica universal el uso de antibióticos profilácticos en este tipo de intervención. Su uso está basado en una clasificación pronóstica según el riesgo.

Intervención limpia. La que se realiza en condiciones asépticas, sin defectos en la técnica ni lesiones en los aparatos gastrointestinal, traqueobronquial o urinario. No existe ningún tipo de manipulación previa.

Intervención limpia-contaminada. Están presentes uno o más de los factores siguientes:

- Trabajo de parto de hasta 6 h.
- Hasta 4 tactos vaginales.
- Membranas rotas de menos de 6 h.

Intervención contaminada:

- Trabajo de parto de más de 6 h.
- Más de 4 tactos vaginales.
- Membranas rotas de 6 a 24 h.
- Antecedentes de amniocentesis, amnioscopia o instrumentaciones.
- Líquido amniótico meconial.
- Fallas técnicas importantes.

Intervención sucia. Existen evidencias de infección clínica, presencia de materia fecal. Incluyen cesáreas con uno o más de los factores siguientes:

- Fiebre intraparto.
- Líquido amniótico fétido o caliente.
- Rotura de las membranas de más de 24 h.
- Fallas técnicas importantes.

Desde los inicios de 1990 a 1997, la tasa de infección poscesárea en nuestro Centro osciló entre el 6,4 y el 8,7 %. En 1999 descendió hasta el 1,9 %. En 2013, como se señaló, fue de solo el 0,9 % sin introducir ninguna otra variable que no fuera el antibiótico profiláctico.

Este resultado llevó a la reflexión y reconsideración de que este factor (el uso de antibióticos profilácticos), además de tener presente la calificación del operador y el manejo del acto quirúrgico (aislamiento por compresas) son decisivos para la evolución del puerperio quirúrgico. Asimismo, se emplea desde hace más de 15 años, profilaxis con una cefalosporina en el pre- y posoperatorio de las intervenciones limpia-contaminadas y como terapéutico durante siete días en las contaminadas y sucias.

De las histerectomías obstétricas realizadas ese año (2013), ninguna fue por sepsis y el 50 % de las infectadas fueron endometritis. Si se mantiene la fiebre, taquicardia, subinvolución uterina, distensión abdominal, loquios fétidos o purulentos, no respuesta a la terapéutica antibiótica y presencia de colecciones hacen que se deba considerar la histerectomía. Es, sin dudas, muy discutido cuál es el momento ideal para la reintervención de una cesareada complicada por sepsis. Es muy importante que la conducta no sea tardía, ya que agravaría el pronóstico de forma considerable. En este Hospital, además de lo antes señalado, se tienen en cuenta los aspectos siguientes:

- La presencia de íleo paralítico que aparece después de pasadas las primeras 72 h del puerperio.
- Manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sobre todo la disnea, que casi siempre indica edema pulmonar y a veces se interpreta como bronconeumonía.
- No confiar en la ausencia de signos de irritación peritoneal, pues raramente está presente en la puerpera debido a la relajación de la pared abdominal en el posparto.
- Alteraciones del coagulograma, sobre todo la plaquetopenia.

Diagnóstico diferencial

Toda puérpera cuya temperatura se eleva a 38 °C después de las primeras 12 h del parto y por más de 6 h, debe someterse a un examen completo para descartar la existencia de causas extrapélvicas con fiebre y poder establecer el diagnóstico de infección puerperal. Deben descartarse las entidades siguientes:

- Enfermedades virales.
- Enfermedades respiratorias.
- Afecciones de la mama (mastitis, ingurgitación mamaria), que algunos la consideran parte de la infección puerperal, pero de más fácil manejo debido a su localización.
- Infecciones de las vías urinarias, sobre todo si se usaron sondas.
- Fiebre medicamentosa.
- Flebitis por venipuntura. Es la causa de fiebre más común no relacionada con el aparato genital.
- Cuerpos extraños (torundas, compresas).

Además, existen afecciones quirúrgicas que aparecen en el puerperio y que en ocasiones no son fáciles de diferenciar:

- Apendicitis aguda.
- Colecistitis aguda o coleditiasis o ambas.
- Pancreatitis aguda.
- Obstrucción intestinal.
- Hernia estrangulada.
- Torsión de un quiste de ovario.

Diagnóstico de la infección puerperal

Es muy importante señalar que una persona puede tener fiebre y no presentar infección puerperal y estando afebril poseerla.

En términos generales, la fiebre aparece durante la tarde y en las primeras horas de la noche, su presencia en horas de la madrugada expresa casi siempre generalización del proceso. Además, estará presente acorde con la gravedad: toma del estado general, taquifigmia, hipotensión arterial, subinvolución del útero, loquios fétidos, manifestación de signos de inflamación aguda en la herida quirúrgica.

El límite entre la puérpera séptica grave y el *shock* séptico no siempre es fácil de precisar, por lo que diferentes autores han recomendado el uso beneficioso de la terminología “sepsis con respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS), como auxilio para la clasificación de estas pacientes.

Este síndrome se definió sobre la base de criterios clínicos que se aprecian con frecuencia en pacientes con sepsis grave incipiente, que tiene el objetivo de identificar aquellas con peligro de evolucionar al *shock* séptico o al fallo multiorgánico.

Los criterios de SIRS serán la presencia de dos o más aspectos siguientes:

- Frecuencia cardíaca, más de 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria, más de 20/min.
- Temperatura, más de 38 °C o menor que 36 °C.
- Más de 12 000 leucocitos o menos de 4000.

Sin embargo, recientemente la OMS ha solicitado la atención acerca de que un score como el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) describe mejor la gravedad de la disfunción de órganos porque, además, incluye datos sobre: respiración (PaO_2), coagulación (plaquetas), hígado (bilirrubina), cardiovascular (presión arterial), sistema nervioso central (escala de coma de Glasgow) y renal (creatinina sérica y diuresis).

Existen síntomas y signos que deben ser interpretados con cautela en el puerperio quirúrgico: hipotensión, taquicardia y aumento de la frecuencia respiratoria, pues pueden deberse a procesos ajenos a la infección.

Para prevenir una sepsis grave/*shock* séptico se deben tener en cuenta:

- Búsqueda precoz de SIRS.
- Tratamiento enérgico de focos sépticos (médico/quirúrgico).
- Reducir tiempo quirúrgico.
- Reintervención quirúrgica: juicio clínico/consenso.
- Separación precoz del ventilador artificial.
- Nutrición enteral precoz, siempre que sea posible.

Se sospecha de un elevado nivel de sepsis cuando existe:

- Íleo paralítico prolongado.
- Dificultad para la alimentación enteral.
- Fiebre inexplicable.
- Taquicardia sostenida.
- Polipnea/alcalosis respiratoria.
- Acidosis metabólica. Aumento del lactato.

Cuando se presenta un episodio de hipotensión no explicado:

- Imposibilidad para separar del ventilador artificial.
- Secreciones fétidas.
- Tos con expectoración de reciente comienzo.
- Dispositivos intravasculares.
- Una trombosis venosa profunda inexplicada.
- Involución uterina retardada.

Exámenes complementarios

Los complementarios son los correspondiente a toda paciente grave acorde con la evolución y con la posible toma de otras conductas y están relacionados con el posible *shock*, la ventilación mecánica, la determinación de la función renal y el estado de la coagulación. El ultrasonido abdominal y ginecológico, el ecocardiograma y hasta la TAC pueden ser necesarios en determinados casos.

Tratamiento de la infección puerperal grave

Las medidas iniciales en el tratamiento de la puerpera séptica son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta infección, ellas deben ir encaminadas a prever o diagnosticar y tratar adecuadamente las dos complicaciones más temibles:

- La insuficiencia multiórgano.
- El choque endotóxico.

Las principales medidas que es deben tomar son:

- Procedimiento quirúrgico que elimine el foco séptico.
- Obtener datos de laboratorio adecuados (incluyen cultivos microbiológicos).
- Vigilancia y terapia intensiva que aseguren conservación y estabilidad de funciones vitales.
- Antibioterapia específica dirigida al germen infectante.
- Uso de anticoagulantes con bajo peso molecular.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento antibiótico sin la eliminación quirúrgica del foco séptico está condenado al fracaso en la puerpera séptica grave. Se aconseja buscar el foco causante de la infección, los más frecuentes son:

- Retención de productos ovulares.
- Microabscesos endometriales.
- Abscesos pélvicos.
- Infección de heridas (fascitis necrosante).
- Tromboflebitis pélvica séptica.

Retención de productos ovulares. Fácil de diagnosticar tanto desde el punto de vista clínico como con el auxilio de ultrasonografía. El tratamiento primario debe ser la dilatación y raspado de la cavidad endometrial. Se recomienda vigilancia estricta antes, durante y después del procedimiento debido a posible liberación de endotoxinas y desarrollo del *shock* endotóxico. Este tratamiento debe complementarse con el uso de sustancias oxióticas, así como antibioticoterapia. Si no se observa mejoría evidente, debe sospecharse participación de endometrio y miometrio durante el proceso infeccioso, se aconseja entonces la panhisterectomía. El tratamiento conservador en estos casos puede ser fatal.

Endometritis y abscesos pélvicos. Las sepsis graves con este origen se benefician siempre con un tratamiento quirúrgico radical, la panhisterectomía oportuna evita gran número de muertes en estas pacientes. Se contraindica la cirugía conservadora, pues se ha comprobado elevado porcentaje de reintervenciones y de la mortalidad cuando se ha seguido esta conducta. Es imprescindible la revisión de las asas intestinales durante el transcurso de la intervención, con el objetivo de diagnosticar y evacuar abscesos interasas, al igual que los espacios parietocólicos y subfrénicos. Se recomienda la colocación de drenajes tanto en estos espacios como en el fondo de saco de Douglas.

Algunos autores reportan también los beneficios obtenidos al dejar la cúpula vaginal abierta.

Infección de la herida. La evacuación de abscesos, así como la amplia debridación de esfacelos, es útil en casos de infección de la herida quirúrgica.

En presencia de fascitis necrosante se impone un amplio debridamiento de todo el tejido necrótico, siempre dejando la herida abierta.

Tromboflebitis pélvica séptica. Posiblemente sea la de más difícil diagnóstico y en muchas ocasiones se debe acudir a la TAC contrastada. Se reporta mejoría después de 48 h de tratamiento con antibiótico y anticoagulante. La falta de reacción a la heparina y sobre todo la deportación de émbolos sépticos es indicación de tratamiento quirúrgico. Se recomienda la ligadura de la vena cava inferior y las venas ováricas o la colocación de un filtro en la cava.

Para resumir, se dice que la cirugía es el arma más potente que se cuenta como terapéutica de causa, siempre que esté correctamente indicada y sin que predomine el espíritu conservador para su decisión.

Crterios de remisión a la unidad de cuidados intensivos en la infección puerperal grave

El principio de que el foco séptico debe ser eliminado antes de que la paciente sea remitida a la unidad de cuidados intensivo, sobre todo y como casi siempre ocurre, si está situado en los genitales internos, debe ser inviolable. Así serán tributarias de terapia intensiva:

- Paciente con manifestaciones de SIRS.
- Síndrome de disfunción múltiple de órganos incipiente o evidente.
- El *shock* séptico.
- Trastornos de la coagulación.
- Endocarditis bacteriana.
- Tromboflebitis pélvica.
- Manifestaciones de insuficiencia renal.
- Siempre que el estado de la paciente lo sugiera, con la lógica coordinación entre el médico de asistencia e intensivistas, y se llegue a la conclusión de que con el ingreso en la UCI los resultados serán mejores.
- No olvidar nunca que estas pacientes pertenecen al grupo de atención multidisciplinaria, donde los ginecoobstetras deben tener una participación activa en estos casos junto a los intensivistas.

Vigilancia en terapia intensiva

El compromiso de órganos vitales como corazón, pulmón y riñones es muy frecuente en la puerpera grave. Se puede lograr la prevención de estas disfunciones, actuando en tres direcciones fundamentales:

- Soporte hemodinámico.
- Soporte metabólico (proveer sustratos a los tejidos para compensar el hipermetabolismo).
- Soporte inmunológico (mantener en óptimas condiciones las defensas antimicrobianas).

Además, es muy importante mantener la oxigenación que puede incluso conllevar la ventilación asistida.

Expansión volumétrica con vigilancia hemodinámica. Se aconseja el cateterismo con equipo de Swan-Ganz (no es imprescindible) o la cateterización venosa profunda para medir presión venosa central como guía para el uso de expansores.

Realizar administración de inotrópicos/vasopresores para mejorar la función cardiaca, los más usados son la dopamina (5-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y la dobutamina (5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Antibioticoterapia dirigida

Al abordar la selección del antibiótico que se va a utilizar es imprescindible tener en cuenta los aspectos siguientes (*importante*: la sepsis puerperal grave es fundamentalmente de diagnóstico clínico):

- Imposibilidad de usar antibióticos específicos por:
 - La coloración de Gram no permite caracterización de gérmenes.
 - Elevada mortalidad de gérmenes durante la extracción y el traslado de muestras.
 - Demora en la comprobación de la sensibilidad.
 - Dificultad en el aislamiento de anaerobios.
 - Desconocimiento de la concentración del antibiótico en el lugar de la infección.
 - Gravedad de la paciente.

- Carácter polimicrobiano de las infecciones:
 - Los más frecuentes y peligrosos son los gramnegativos productores de endotoxinas.
 - El segundo lugar en importancia lo tienen los anaerobios.
 - El resto de los gérmenes ocupan una tercera posición.

Por todo lo anterior, se comprende lo imprescindible del uso de combinaciones de antibióticos que cubran el mayor espectro posible y principalmente los gramnegativos aerobios y los anaerobios.

Esquemas recomendados:

Cefalosporina + aminoglucósido + metronidazol (el más utilizado).

Metronidazol + aminoglucósido en presencia de alergias a las cefalosporinas (raras), similar en eficacia a los regímenes que usan clindamicina.

Existen antibióticos que pueden usarse en determinados casos acordes con la sensibilidad del germen como son la vancomicina, el imipenem, la cefotaxime (claforan), el ceftriaxone (rocefin), los cuales quedan a juicio del equipo de atención siempre unido al metronidazol (ver las dosis en el capítulo 136). Internacionalmente ha sido muy utilizada la clindamicina, pero hay que tener en cuenta la enterocolitis membranosa que provoca.

Es muy importante señalar que nunca se hará un cambio de antibióticos ante una paciente que mejora evidentemente aun cuando se reciba un cultivo en que la sensibilidad al germen sea diferente.

Bibliografía

- Anderson, B. L. (2014). Puerperal group A streptococcal infection: beyond Semmelweis. *Obstetric & Gynecology*, 123(4), 874-82.
- Arulkumaran, N. and Singer, M. (2013). Puerperal sepsis. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 27(6), 893-902. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1521693413000990.pdf?locale=es_ES
- Bauer, M. E., Bauer, S. T., Rajala, B., MacEachern, M. P., Polley, L. S., Childers, D., Aronoff, D.M. (2014). Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 124(3):535–541. doi: 10.1097
- Bako, B., Audu, B. M., Lawan, Z. M. and Umar, J. B. (2012). Risk factors and microbial isolates of puerperal sepsis at the University of Maiduguri Teaching Hospital, Maiduguri, North-eastern Nigeria. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(4), 913-7. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-011-2078-4?LI=true>
- Barton, J. R. and Sibai, B. M. (2012). Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstetric & Gynecology*, 120(3), 689-706. Recuperado de: http://academicdepartments.musc.edu/medicine/divisions/pulmonary/fellowship_and_education/education/Critical%20Care%20Syllabus/critical_care_files/Obstetric%20Patients/severe%20sepsis%20in%20pregnancy%202012.pdf
- Berg, C. J., Chang, J., Callaghan, W. M. and Whitehead, S. J. (2003). Pregnancy-related mortality in the United States. *Obstetric & Gynecology*, 101(2), 289-96.
- Bonet, M., Nogueira Pileggi, V., Rijken, M. J., Coomarasamy, A., Lissauer, D., Souza J.P., Gülmezoglu, A. M. (2017). Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod Health*, 14(1):67. doi: 10.1186/s12978-017-0321-6.
- Brown, C. E., Dunn, C. H. and Harrill, R. (1991). Computed tomography for evolution of puerperal infection. *Surgery Gynecologic*, 68, 789.
- Buddeberg, B. S., Aveling, W. (2015). Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J*, 91(1080):572-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133475
- Byrne, J. L., Aagaard-Tillery, K. M., Johnson, J. L., Wright, L. J. and Silver, R. M. (2009). Group A streptococcal puerperal sepsis: initial characterization of virulence factors in association with clinical parameters.

- Journal of Reproductive Immunology*, 82(1), 74-83. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0165037809002575.pdf?locale=es_ES
- Cape, A., Tuomala, R. E., Taylor, C. and Puopolo, K. M. (2013). Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology*, 121(4), 812-8. Recuperado de: http://www.drzielke.com/wesleyobgyn_05/pdf/links/abog/2013_Peripartum_Bacteremia_in_the_Era_of_Group_B.17%-5B1%5D.pdf
- Caraballo López, S., García Romero, Y. y Núñez Álvarez, A. (2001). Complicaciones infecciosas en la operación cesárea: Clasificación previa y uso de antibióticos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 53(2), 106-10. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v53n2/mtr07201.pdf>
- Chebbo A, Tan S, Kassis C, Tamura L, Carlson RW. (2016). Maternal Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin*, 32(1):119-35. doi: 10.1016/j.ccc.2015.08.010.
- Cline, M. K. (2000). Maternal infections: diagnosis and management. *Primary Care*, 27(1), 13-33.
- Dasari, P. and Maurya, D. K. (2011). The consequences of missing appendicitis during pregnancy. *BMJ Case Report*, 11, 2011. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158361/>
- Dellinger, R. P., et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39(2), 165-228. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-012-2769-8>
- Duff, P. (1992). Uso de antibióticos en Obstetricia y Ginecología. *Clínica Obstétrica y Ginecológica*, 3.
- Emmi, V., Brancaglione, A., Capra Marzani, F., Guzzardi, A. and Braschi, A. (1999). Severe infection from invasive beta-hemolytic streptococcus group A. Three cases of toxic shock observed in resuscitation. *Minerva Anestesiologica*, 65(9), 631-36.
- Ford, J. M., Scholefield, H. (2014). Sepsis in obstetrics: cause, prevention, and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(3):253-258. doi: 10.1097/ACO.0000000000000082.
- Gainzos, M. (1992). Detección de factores de riesgo en la aparición de infección postoperatoria. *Cirugía Española*, 42(2), 253-259.
- Galvão, A., Braga, A. C., Gonçalves, D.R., Guimarães, J. M., Braga, J. (2016). Sepsis during pregnancy or the postpartum period. *J Obstet Gynaecol*, 36(6):735-743.
- Gidiri, M. F. and Ziruma, A. (2014). A randomized clinical trial evaluating prophylactic single-dose vs prolonged course of antibiotics for caesarean section in a high HIV-prevalence setting. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34(2), 160-4.
- Goldenberg, R. I., et al. (1996). Bacterial colonization of de vagina during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179, 1618.
- Grupo Nacional de Gineco-Obstetricia. (2012). *Obstetricia y Perinatología. Diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Haeri, S. and Baker, A. M. (2013). Estimating risk factors and causes for postpartum febrile morbidity in teenage mothers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33(2), 149-51.
- Hussei, J., et al. (2014). The effect of surveillance and appreciative inquiry on puerperal infections: a longitudinal cohort study in India. *PLoS ONE*, 9(1), e87378. Recuperado de: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087378>
- Iakovlev, Alu., et al. (2011). Metabolic therapy and pulmonary dysfunction in patients with obstetric sepsis. *Antibiotiki i Khimioterapiia*, 56(3-4), 41-5.
- Institute for Health and Care Excellence. (2016). Sepsis: recognition, diagnosis and early management. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>]. Accessed 10 Feb 2017.
- Karsnitz, D. B. (2013). Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 58(6), 632-42. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jmwh.12119/full>
- Lamy, C., et al. (2012). Management of post-partum infections. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 41(8), 886-903.
- Lee, W., et al. (1988). Septic shock during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 159(2), 410-416.
- Le Gouez, A., Benachi, A., Mercier, F. J. (2016). Fever and pregnancy. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 35 Suppl 1:S5-S12. doi: 10.1016/j.accpm.2016.06.007.
- Liabsuetrakul, T. and Peeyanjanjarassri, K. (2011). Mechanical dilatation of the cervix at non-labour caesarean section for reducing postoperative morbidity. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 9 (11). Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008019/full>

- Magee, K. P., Blanco, J. D., Graham, J. M., Rayborn, C. and Priar, S. (1994). Endometritis after cesarean. The effect of age. *American Journal of Perinatology*, 11, 24.
- Maharaj, D. (2007). Puerperal Pyrexia: a review. Part II. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 62(6), 400-6. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCGCFBPKNE00/fs046/ovft/live/gv023/00006254/00006254-200706000-00023.pdf>
- Mason, K. L. and Aronoff, D. M. (2012). Postpartum group A Streptococcus sepsis and maternal immunology. *American Journal of Reproductive Immunology*, 67(2), 91-100. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253187/>
- Nakashidze, I. M., Tsintsadze, N. G. and Potskhishvili, Sh. N. (2012). Protocol of the management of patients with severe sepsis and septic shock. *Georgian Medical News*, (212), 40-5.
- Owen, J. and Andrews, W. W. (1994). Word complication after cesarean section. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 27, 842.
- Plante, L.A. (2016). Management of Sepsis and Septic Shock for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 43(4):659-678. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.010
- Plumb, J. and Clayton, G. (2013). Group B streptococcus infection: risk and prevention. *The Practising Midwife*, 16(7): 27-30.
- Pritchard, J. A., Macdonald, P. C. and Gant, N. F. (1986). *Williams Obstetricia*. 3a. ed. Barcelona: Salvat, pp. 841-857.
- Rimawi, B. H., Soper, D. E. and Eschenbach, D. A. (2012). Group A streptococcal infections in obstetrics and gynecology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(4), 864-74.
- Robert, S., Maccato, M., Faro, S. and Pinell, P. (1993). The microbiology of postcesarean section wound morbidity. *Obstetrics and Gynecology*, 81, 380.
- Soltész, S., Biedler, A., Ohlmann, P. and Molter, G. (1998). Puerperal sepsis due to infected episotomy wound. *Zentralblatt für Gynakologie*, 121(9), 441-43.
- Soper, D. E. (2012). Early recognition of serious infections in obstetrics and gynecology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(4), 858-63.
- World Health Organization. (2017). Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO. [<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254608/1/WHO-RHR-17.02-eng.pdf>]. Accessed 20 Feb 2017.
- Working Group. (2017). The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. *Lancet Glob Health*, 5(4): e390-e391.

TRANSFERENCIA TRANSPLENTARIA DE DROGAS

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez

La placenta constituye el órgano rector de la gestación, si se tiene en cuenta su multiplicidad funcional. Los intercambios establecidos entre los tres compartimientos: la madre, el feto y la placenta, determinan el estado de equilibrio internohomeostasia en el producto del embarazo. A la placenta se le concede función endocrina, interviene en la nutrición fetal, en el control del crecimiento del feto y en la regularización de su metabolismo, además de hacer las funciones de intestino, riñón fetal y pulmón.

La vellosidad terminal contiene un capilar fetal y tejido conectivo, y se encuentra rodeada de sangre materna del espacio intervilloso. La separación entre el capilar fetal y el espacio intervilloso es solo por el trofoblasto; por ello, se considera que la placenta humana es de tipo hemocorial y posee características únicas al compararla con otras especies como, oveja y cerdo, epiteliocorial; perro y gato, endoteliocorial.

Esta membrana impide la mezcla de sangre materna y fetal, y el intercambio entre madre-feto se hace a través de ella, por diferentes mecanismos. Es necesario mencionar que esta superficie de intercambio se ha estimado entre 10 y 14 m². Además, diversos autores han demostrado que el grosor de la membrana varía según la evolución del embarazo; se nota un adelgazamiento progresivo, que va desde más de 10 μ al inicio, hasta de 1 a 2 μ hacia el final del embarazo; a ello se agrega que esta barrera no tiene un comportamiento estático, sino, por el contrario, dinámico, influido por el movimiento de la sangre que ingresa en forma pulsátil al espacio intervilloso, de ahí que se produzca un adelgazamiento de la membrana de intercambio a expensas de la desaparición progresiva del citotrofoblasto, la cual se inicia desde las 16 semanas, y queda a partir del tercer trimestre solo el sincitiotrofoblasto y escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad.

La placenta es la membrana de intercambio que al funcionar como pulmón fetal bañándose entre dos fluidos: la sangre materna que circula por el espacio intervilloso y la fetal por las vellosidades, a la membrana sincitio-capilar se le atribuye un espesor muy fino para facilitar mejor intercambio. De todas maneras, conviene aclarar que el funcionamiento placentario no alcanza el desarrollo ni la perfección del pulmón. En el espacio intervilloso, las primeras vellosidades bañadas por la sangre arterial materna quedan mejor abastecidas que las situadas en lugares ulteriores.

Mecanismos de transporte de fármacos

Difusión

La mayoría de los fármacos pasan la membrana de intercambio mediante el mecanismo de difusión simple, en ella no se requiere energía, es definitorio la presencia de un gradiente entre

la sangre materna y la fetal, el área de superficie y el grosor de la membrana. Mediante este mecanismo y teniendo en cuenta las leyes biofísicas, la concentración de sustancias a los lados de la membrana tiende a igualarse. El intercambio a través de la membrana se rige por la ley de Fick, cuya fórmula es:

$$Q/T = \frac{K \times A \times (C_1 - C_2)}{D}$$

QT: Representa el índice de transferencia de droga.

K: Constante de difusión.

A: Área de superficie.

C1: Concentración de la droga en compartimiento materno.

C2: Concentración de la droga en compartimiento fetal.

D: Gradiente de concentración a través de la membrana.

La constante K está determinada por las características fisicoquímicas de la droga, en la que se incluye el peso molecular, pH, ionización, solubilidad lipídica y unión a proteínas.

La constante de ionización se relaciona con la solubilidad lipídica del compuesto, cuando este se encuentra más ionizado se presenta con mayor solubilidad en agua y menos solubilidad en lípidos. Cuando los fármacos son más solubles en lípidos, ellos difunden de manera rápida a través de la placenta, su comportamiento contrasta con la dificultad al paso de los lípidos cuando son solubles en agua.

Se describen los compuestos muy ionizados con dificultad para atravesar la placenta, a pesar de lo cual se señalan algunas excepciones, como los fármacos fuertemente ácidos, ejemplo: el ampicilín y la meticilina.

Otro elemento de importancia está relacionado con el peso molecular del medicamento, las moléculas de peso mayor que 600 Da casi siempre presentan dificultad para su paso, lo cual alcanza la condición absoluta si además están ionizadas. Pasarán con mayor facilidad las moléculas de peso molecular menor que 600 Da, el tamaño de la molécula se tiene en cuenta debido a que las inferiores a 600 Da atraviesan la placenta fácilmente (dado que a menor tamaño hay más rapidez). Para las sustancias con pesos moleculares inferiores a 250 Da, como el oxígeno y la D-glucosa, es perfectamente válida la ley de Graham-Exner (donde la difusibilidad a través de una membrana es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular); por su parte, las sustancias mayores de 600 Da como los polipéptidos y las proteínas son transferidas de forma muy selectiva.

El oxígeno, el CO₂, el agua y los electrolitos son representativos del mecanismo de transporte por difusión simple.

Desde el punto de vista fisiológico la Hb fetal presenta mayor afinidad por el oxígeno que la del adulto, lo cual provoca un aprovisionamiento del compartimiento materno al fetal, mediante un fenómeno de difusión a través de la membrana sincitio-capilar; esto se ve favorecido porque la concentración de oxígeno en sangre materna es mayor que en el capilar fetal.

Determinados factores influyen en la afinidad de la Hb fetal por el oxígeno, dentro de ellos la PCO₂ y la concentración de hidrógeno, pues cuando se produce una acidosis, disminuye la citada afinidad, así como el intercambio de CO₂ por la placenta, ya que al pasar este desde el feto a la madre se incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, cuando la Hb materna capta el CO₂ fetal, libera más fácilmente el oxígeno. Otro elemento adicional se relaciona con mayor concentración de hemoglobina en los hematíes fetales que en la sangre materna. A continuación, se ejemplifica.

Efecto Bohr. La sangre materna transfiere oxígeno a la fetal, al mismo tiempo el feto elimina CO₂, así como otros metabolitos hacia la madre, lo que ocasiona descenso del pH en sangre materna, o sea, libera oxígeno de la Hb materna para captar CO₂ del feto.

Efecto Haldane. La difusión de CO_2 es 20 veces mayor que la del oxígeno y su transferencia se efectúa de manera gaseosa, la captación de oxígeno por el feto lleva la liberación simultánea de CO_2 .

Difusión facilitada. En este caso, la transferencia de droga es mediada por transportadores, pero no requiere de energía, y ocurre bajo un gradiente de concentración, además, puede ser inhibida por análogos competitivos.

Las cefalosporinas, los corticosteroides y el ganciclovir son ejemplo de fármacos transportados por este mecanismo; algunas sustancias se transfieren también por este mecanismo como la glucosa y el lactato.

Hay que destacar las grandes necesidades de glucosa en el feto como fuente básica de energía y su participación en el crecimiento fetal; también, al no presentarse en el feto gluconeogénesis, se ve obligado a obtener glucosa desde el compartimiento materno, así como el paso de lactato desde el feto al compartimiento materno.

Una consideración importante para la comprensión de este intercambio tiene sus bases en que la glucosa es el aporte elemental de energía en el feto, por tanto, su interrelación con la madre para obtener este sustrato resulta elemental en la homeostasis del feto. Las demandas fetales de glucosa aumentan en el tercer trimestre del embarazo y ocurre su regulación sobre la base de la disponibilidad del suministro de glucosa, el metabolismo placentario y la actividad de transportadores.

La actividad de suministro de glucosa dependerá de su concentración en el compartimiento materno y la capacidad del flujo sanguíneo, el transporte placentario se verá alterado en condiciones de hipoxia por reducción de oxígeno afectando la transferencia y la actividad de transportadores. En el tercer trimestre, la membrana de intercambio se constituye del sincitiotrofoblasto, si se tiene en cuenta la desaparición del citotrofoblasto para esta etapa del embarazo, por tanto, el sincitio constituye la cara materna, dado por el sistema de microvellosidades, y la fetal, por la membrana basal.

Estos transportadores tienen actividad sodio dependiente y esta se lleva a cabo por difusión facilitada. Ellos pertenecen a la familia de proteínas denominada Glut, la cual tiene 12 isoformas de la 1 a la 12, y las de mayor actividad son la 1, la 3 y la 12. Resulta importante conocer que de la disponibilidad de glucosa que se va a transferir, la placenta consume del 40 al 50 %.

Transporte activo. Ocurre contra un gradiente de concentración, es mediado por transportadores saturables y requiere de la presencia de energía, además de que exhibe competición entre las moléculas, este mecanismo es sodio dependiente; por él, los aminoácidos son transportados de manera activa a través de la placenta, y se especula que el transporte de xenobióticos desde el compartimiento fetal hasta la placenta ocurra también por este mecanismo. Se plantea que la disponibilidad de aminoácidos que toma el feto de la madre, no solo se emplea en la síntesis de proteína, sino que también tiene participación en la actividad del metabolismo oxidativo.

Los aminoácidos que se encuentren en mayor concentración en el compartimiento fetal deberán pasar desde la sangre materna en contra de la resistencia de este gradiente. Por último, se señala que las tasas de recambio de proteínas y aminoácidos de la placenta y el feto resultan de predominio comparado con las del compartimiento materno.

Picnocitosis y fagocitosis

De los mecanismos estudiados, estos son los menos frecuentes en la transferencia de fármacos a través de la placenta, en esta actividad los compuestos son invaginados hacia la membrana basal para después ser trasladados a sitios opuestos.

Se plantea que la inmunoglobulina G pasa del compartimiento materno al fetal asistiendo a este mecanismo; a diferencia de otras inmunoglobulinas, determinados microorganismos como bacterias, virus y parásitos son incluidos tanto en el mecanismo de fagocitosis y de picnocitosis.

Transporte por membrana y flujo limitado

Es importante conocer que no solo este flujo depende de los elementos incluidos en la ecuación de Fick, sino por otros factores que regulan el flujo de sangre materno, el fetal y el paso por membrana. El índice de transferencia de compuestos no depende solo de la difusión a través de la membrana, sino de factores que regulan el flujo de sangre materno-fetal, denominado flujo limitado. Al final del embarazo se conoce un aumento del flujo uterino, con lo que se facilita la transferencia de nutrientes y xenobióticos; sin embargo, los compuestos que son ionizados, hidrofílicos, van a difundir en la placenta de forma mucho más lenta que el índice que expresa su transporte por flujo sanguíneo, esto es expresión de la transferencia de membrana limitada.

Es importante reconocer que, de todos los mecanismos repasados, la difusión simple constituye la base fundamental del paso de drogas a través de la placenta.

Diferentes estudios experimentales se han realizado para reafirmar la actividad de fármacos en la placenta:

- Estudios de perfusión de tejido placentario.
- Cultivo de células trofoblásticas y vesículas aisladas de membrana y placenta.
- Estudios de muestras de sangre materna y fetal.
- Perfusión de tejido placentario aislado que permite el estudio de la dirección del transporte de fármacos.

La utilización de células placentarias *in vitro* y el modelo de tejido se emplean para evaluar el paso de nutrientes y drogas; se han incluido células trofoblásticas malignas y primarias, así como tejido placentario aislado.

La técnica de perfusión *in vitro* de la placenta humana se ha utilizado para investigar y predecir la tasa de transferencia de droga a través de la placenta *in vivo*, p. ej., este modelo se ha usado para dilucidar los mecanismos de transferencia de los didioxinucleósidos anti-VIH, también el modelo es predictivo de la extensión de la transferencia placentaria *in vivo* de esas drogas.

Las preparaciones del tejido trofoblástico humano también fueron estudiadas para el transporte de sustancias desde la circulación materna hasta el sincitiotrofoblasto. Es relevante la preparación de vesículas desde la fracción de la membrana plasmática al sincitiotrofoblasto, este sistema de microvesículas se ha empleado además para estudiar los efectos de las drogas y los tóxicos sobre el transporte de aminoácidos por la membrana plasmática.

En vivo, los métodos que estudian los mecanismos de transporte placentario de una droga, comprenden la valoración del aclaramiento materno-fetal (CL_{mf}) y el aclaramiento feto-materno (CL_{fm}); si estos aclaramientos son iguales, la transferencia por la placenta es pasiva o facilitadora.

Si el aclaramiento materno-fetal excede el feto-materno, es un indicador de transporte materno-fetal activo de la droga.

Si el aclaramiento feto-materno excede el materno-fetal, está indicando un transporte feto-materno activo de la droga.

La determinación de estos aclaramientos se hace administrando la droga en ambos compartimientos y valorando la droga en ambos, tanto en plasma materno como fetal. Estas estrategias no son posibles en mujeres embarazadas y se han llevado a estudio en el macaco y ovejas para determinar el mecanismo de transferencia placentaria *in vivo*.

En la práctica, el método de administración de fármacos a la sangre materna y la determinación de su concentración posterior en el cordón umbilical, se ha empleado con frecuencia.

Categorías de riesgo en el embarazo

La gestación constituye un periodo especial a la hora de prescribir un fármaco. El empleo de medicamentos en esta etapa debe considerar la posibilidad de producir efectos teratogénicos en el embrión durante el primer trimestre y otros efectos no menos importantes sobre el feto o

producto final de la concepción, por lo que resulta elemental evaluar siempre los riesgos y beneficios al momento de decidir el uso de medicamentos en una embarazada.

Para la evaluación de la seguridad de un fármaco en una embarazada se han establecido por la FDA cinco categorías de riesgo (A, B, C, D, X), con el fin de indicar el nivel de riesgo que poseen los medicamentos sobre el feto, las que fueron aceptadas internacionalmente. Esta clasificación analiza los tipos de estudios realizados y la información disponible, de hecho, esta población no participa de forma sistemática en estudios clínicos que evalúan eficacia y seguridad de un nuevo producto, por ser considerado un grupo vulnerable según el registro federal de los EE.UU., por ello la información disponible es escasa, dispersa y no coincidente entre algunas fuentes de información.

Categoría A. Los estudios controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de anomalías fetales en ningún trimestre del embarazo. Pueden prescribirse en cualquier trimestre del embarazo, ya que la posibilidad de daño fetal parece remota. El número de fármacos en esta categoría es muy bajo al no garantizar que no aparezcan efectos nocivos.

Categoría B. Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal, el uso de estos medicamentos se acepta casi siempre durante el embarazo.

Categoría C. Los estudios practicados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados ni controlados en mujeres embarazadas; o bien no se realizaron estudios en animales ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben administrarse solo si es posible que el beneficio deseado justifique el riesgo potencial en el feto. En esta categoría se incluyen gran número de medicamentos, especialmente los de reciente comercialización, de los que se carece de información.

Categoría D. Los estudios controlados y observacionales en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto, sin embargo, el beneficio de su uso en estas mujeres puede aceptarse a pesar del riesgo. Por ejemplo, si la vida de la paciente está en riesgo o tiene enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no pueden usarse o son inefectivos.

Categoría X. Los estudios controlados y observacionales en animales o en mujeres embarazadas han demostrado clara evidencia de anomalías o riesgo para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El medicamento está contraindicado en la mujer que está o puede estar embarazada.

Consideraciones generales

En las moléculas solubles en lípidos, la tasa de paso placentaria dependerá solo del fluido de sangre materna a la placenta, sin embargo, los compuestos polares, es decir, hidrofílicos, pasarán lentamente a través de la membrana, por tanto, su transferencia placentaria será limitada por las membranas. Por esta razón, para que estas moléculas alcancen el feto en cantidad sustancial, necesitan de la presencia de transportadores, si se tiene en cuenta que la mayoría de los productos xenobióticos son hidrofílicos, la naturaleza ha creado los transportadores para mover estos desechos del compartimiento fetal. Estos transportadores pueden ser facilitadores o activos; los facilitadores no requieren de energía, pero son conducidos por un gradiente de concentración, son saturables y pueden ser inhibidos por análogos estructurales de moléculas de sustrato.

Los transportadores activos tienen las características anteriores, pero requieren de energía; aunque la placenta es rica en transportadores, la mayoría son transportadores nutrientes. Respecto a la direccionalidad de los transportadores, existen los tipos eflux, aquellos que mueven los sustratos de la placenta hacia la circulación materna o fetal, y los de tipo influx, que se categorizan como aquellos que transportan sustrato dentro o fuera de la placenta y por esta razón, dentro o fuera del compartimiento materno o fetal.

Para el control placentario de permeabilidad a las drogas, además de las características fisicoquímicas de las sustancias, son importantes los cambios que ocurren en la placenta, teniendo en cuenta que la estructura placentaria cambia de manera dramática en las 16 semanas de embarazo cuando ocurre una reducción del grosor de la membrana basolateral, como se mencionó en párrafos anteriores, debido a la desaparición del citotrofoblasto que hace a la placenta más permeable. El fluido sanguíneo placentario y el área placentaria se incrementan en la última etapa del embarazo, por tanto, aumenta la tasa de transferencia de drogas. La exposición fetal está basada en el logro de un pseudoequilibrio entre la fracción de la droga libre en plasma materno y fetal, por ello es de considerar también que el grado de proteína ligada al compuesto afecta la tasa de transferencia para las drogas que son proteínas altamente ligadas.

La concentración de proteínas en el plasma materno cambia durante la evolución del embarazo, por ende, la unión de las drogas a las proteínas en la circulación materna es una condición importante en la determinación de la exposición fetal.

La placenta expresa muchas enzimas, pero poco citocromo (CYP) P-450 que metabolizan las drogas. Por ejemplo, de los CYP en la placenta predomina básicamente el CYP P-450 (1 A1), que es inducible para la exposición a los xenobióticos, en los cuales se incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo de tabaco. La placenta también segrega CYP 3AmRNA, pero no se ha demostrado la actividad de estas enzimas en este tejido.

Se plantea además que la presencia de enzimas metabólicas en la placenta puede contribuir a la barrera protectora, metabolizando los compuestos tóxicos antes de que alcancen al feto o pueden exacerbar la toxicidad fetal al generar metabolitos reactivos.

Actualmente se piensa que el metabolismo placentario regula la entrega de nutrientes al feto, los aminoácidos se transportan de forma activa en la placenta por transportadores aminoácidos dependientes del NA^+ y, por lo general, llevan un metabolismo interno antes de alcanzar al feto. Los transportadores de drogas son una parte integral de este mecanismo de defensa al transportar de manera selectiva y remover sustratos tóxicos, y controlar el entorno químico del feto; esta función protectora del transportador, que beneficia al feto, también presenta una barrera para la entrada de drogas. Los transportadores tales como la glicoproteína P activamente realizarán función eflux desde el compartimiento fetal, disminuyendo las concentraciones de droga en el feto y previniendo que estas lo alcancen. En contraste, los transportadores influx incrementan la exposición del feto a las drogas, por lo que el entendimiento de los mecanismos de transporte de drogas transplacentario es esencial para la optimización de los regímenes de entrega de droga durante el embarazo y reducen el riesgo de toxicidad para el feto.

En estas explicaciones puede observarse que no se ha utilizado el término barrera placentaria, actualmente no es preciso el concepto de que la placenta constituye una barrera; una idea más exacta es que el feto, al menos en alguna medida, está expuesto a todos los fármacos que la madre recibe, por esta razón, la embarazada, según Jashvant, se considera como una población única en relación con la terapia medicamentosa. Cualquier tratamiento con drogas a la embarazada constituye tratamiento para el feto, aun cuando este no sea su objetivo.

De modo permanente, los fetos se consideran como huérfanos terapéuticos y se plantea que el 66 % de las drogas que se usan en las embarazadas, no se han probado en ellas.

Es necesario conocer la farmacocinética, dosis, eficacia y seguridad, que incluya al futuro bebé, son importantes, entonces, las interrogantes siguientes:

- La farmacocinética de la droga que se debe emplear ¿es diferente en el embarazo comparado con hombres y mujeres no embarazadas?
- ¿Cuáles son los mecanismos de transferencia de la droga a través de la placenta?
- ¿Es segura la droga para el feto?
- ¿Es efectiva para la madre y el feto?

Ejemplo: la droga anti-VIH trata a la madre y al feto, ya que cuando se administra trata a la madre y previene la transmisión vertical al feto; no obstante, de manera alternativa una droga que trata a la madre puede ser tóxica para el feto.

La mayoría de las drogas que entran en la circulación materna cruzan la placenta, aunque existen algunos mecanismos de control. La presencia de enzimas metabólicas puede contribuir a la protección, metabolizando compuestos tóxicos antes de que estos alcancen el compartimiento fetal o puedan exacerbar la toxicidad fetal generalizando metabolitos reactivos; el metabolismo placentario regula la entrega de nutrientes al feto.

Los descubrimientos han permitido a los médicos conocer el paso de drogas al compartimiento fetal, por lo cual se ha podido minimizar la dosis que disminuye la exposición fetal. Un extenso estudio sobre la transferencia de drogas tales como digoxina y zidovudine, ha ayudado en el tratamiento eficaz del feto in vitro.

Recientemente, se han demostrado transportadores activos como la proteína P, que prueba la participación de los transportadores en el “bombardeo” de drogas por la placenta, teniendo en cuenta que la difusión facilitada puede ser un mecanismo limitado para algunas drogas al considerar que la pinocitosis y la fagocitosis son mecanismos muy lentos para presentar efecto significativo.

Los sistemas enzimáticos metabólicos, como se ha señalado, modulan también el paso de drogas mediante actividad metabólica tipo I y II, las cuales están presente pero fluctúan sus niveles según la edad gestacional. Las enzimas CYP 450 en particular se han caracterizado bien en la placenta, las CYP 1A 1, 2E 1, 3A 4, 3A 5, 3A 7 y 4B 1, se han detectado en la placenta a término, mientras se conoce mucho menos de la enzima fase II uridina difosfato glucuroniltransferasa, en la que se ha determinado un efecto específico en la desintoxicación de drogas.

La biotransformación de fármacos y otros productos xenobióticos en metabolitos más hidrofílicos, resulta esencial para que cese su actividad biológica y sean eliminados por el organismo. En general, las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos más polares que pueden excretarse con facilidad, aunque en ocasiones se producen metabolitos con gran actividad tóxica. La biotransformación I (funcionalización) se presenta al introducir o exponer un grupo funcional del fármaco original y terminan con la pérdida de la actividad biológica; la tipo II (de biosíntesis) se presenta con la formación de enlaces covalentes de un grupo funcional en el compuesto original y la presencia de ácido glucurónico, sulfatos, glutatión, aminoácidos, acetatos, todos estos conjugados fuertemente polares suelen ser inactivos y se excretan en la orina y las heces fecales.

Clasificación según función de los transportadores

Efflux. Incluyen los transportadores ABC, la glicoproteína P, la proteína resistente multidroga, proteína resistente al cáncer de mama, las cuales funcionan básicamente removiendo los xenobióticos de la placenta. Si el transportador está en la membrana apical, removerá los xenobióticos en la circulación materna; pero si está en la porción basolateral, enviará los xenobióticos a la circulación fetal.

Influx-efflux. Son facilitadores o equilibradores que pueden funcionar tanto *influx* como *efflux*, según la *direccionalidad* de la concentración del gradiente.

Empleo de fármacos y efectos adversos en el feto

La tabla 121.1 hace un resumen de los fármacos utilizados en las salas de cuidados intensivos y los efectos adversos que pueden provocar estos en el feto.

Tabla 121.1. Fármacos y efectos adversos en el feto

Fármaco	Efecto adverso en el feto
<i>Antiepilépticos</i>	
Carbamazepina	Malformaciones congénitas mayores: respuesta evocada cerebraudiativa anormal, estrabismo, astigmatismo, anisometropía, influencia en el peso y talla del producto, anomalías en la circunferencia craneal, retraso mental (síndrome de carbamazepina)
Clonazepam y carbamazepina	Un caso reportado de: íleo paralítico
Fenitoína	Un caso reportado: defecto septado auriculoventricular con separación de los orificios valvulares izquierdo y derecho auriculoventriculares en pacientes con síndrome de hidantoína fetal
Fenobarbital	Un caso reportado (por alta exposición): dimorfismo facial, retraso en el desarrollo
<i>Inmunosupresores</i>	
Fármacos inmunosupresores	Aumento de prematurez, CIUR, insuficiencia adrenal, alteraciones inmunológicas con azatioprina y ciclofosfamida
<i>Esteroides</i>	
Betametasona	Los esteroides podrían influir en la síntesis de colesterol y lipoproteínas en el feto
Betametasona, dexametasona e hidrocortisona	Maduración pulmonar fetal
Dexametasona	Los esteroides disminuyen la secreción de cortisol en los recién nacidos pretérmino
Glucocorticoides	Los esteroides modulan la amplitud de la secreción de cortisol en neonatos pretérmino
<i>Fármacos antiinflamatorios no esteroideos</i>	
Ácido 5-acetilsalicílico	Incrementa el riesgo de óbito y nacimiento pretérmino
Aspirina	Defectos cardíacos congénitos
Nimesulida, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco	Caso reportado: falla crónica neonatal, oligohidramnios, hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, disminución de líquido amniótico, reducción urinaria fetal
<i>Tocolíticos</i>	
Betasimpatomiméticos, ritrodine, isoxsuprina	Hipoglucemia neonatal, datos electrocardiográficos de isquemia miocárdica
<i>Antibióticos</i>	
Betalactámicos, macrólidos	No tienen efectos
Cloranfenicol	Categoría C: síndrome del "niño gris"
Gentamicina	Displasia renal, defecto renal fetal, retardo en el crecimiento de la nefrona, oligonefritis

Tabla 121.1. Continuación

Fármaco	Efecto adverso en el feto
Fenoximetilpenicilina	Sin riesgo
Estreptomicina	Pérdida de la audición
Tetraciclinas	Daño al esqueleto fetal y dientes
Fármaco	Efecto adverso en el feto
<i>Antimicóticos</i>	
Griseofulvina	Maduración anormal de las células germinales, embriotoxicidad, aneuploidia, formación anormal del microtúbulo, hepatocarcinógeno
Itraconazol	No tiene efecto en el feto
<i>Antimicrobianos sulfas</i>	
Cotrimoxazol	Caso reportado: malformación de la columna vertebral
<i>Amebicida</i>	
Metronidazol	No posee efecto de malformación fetal
<i>Quinolonas</i>	
Fluoroquinolona	No aumenta el riesgo de malformaciones y problemas musculoesqueléticos: no tiene riesgo fetal
<i>Hipoglucemiantes</i>	
Insulina lispro	No aumenta las malformaciones congénitas
Hipoglucemiantes orales	Caso reportado: hipoglucemia severa, malformación congénita, malformación de oído
<i>Drogas</i>	
Alcohol	Síndrome alcohólico fetal, bajo peso al nacimiento, resultados adversos congénitos y pobre habilidad para hablar, déficit de atención y memoria
Cocaína	Perímetro cefálico menor y bajo peso al nacer, prematuridad, retraso del crecimiento, aborto, disminución de la adaptabilidad al estrés, deterioro de la atención
Marihuana	Peso y talla baja al nacer, deterioro cognoscitivo y efectos en la atención en algunos preescolares y escolares
Nicotina	Deterioro cognoscitivo, físico y de la conducta
Heroína, morfina	Síndrome de abstinencia neonatal, morfina intratecal asociada con bradicardia fetal
Cafeína	Bajo peso al nacer, perímetro cefálico menor
<i>Estrógenos</i>	
Dietilestilbestrol	Menstruación irregular, nacimiento prematuro, óbito, embarazo ectópico, muerte neonatal, productos no viables; en varones, epididimocistitis, hipoplasia testicular, criptorquidia, anormalidades del semen
<i>Progestágenos</i>	
Epostan	Bajo peso al nacer y niveles elevados de progesterona en el feto
Progesterona	Lesión cardíaca congénita, defectos del tubo neural, prematuridad, óbito, muerte neonatal
Caproato de 17-alfa-OH-progesterona	Los resultados en el feto aún no están claros
<i>Antitiroideos</i>	
Carbimazole	No tiene efectos, elevación de la hormona estimulante de tiroides. Un caso reportado de atresia coanal

Tabla 121.1. Continuación

Fármaco	Efecto adverso en el feto
Yodo	Caso reportado: bocio congénito
Metimazol	Aplasia de tejido, un caso reportado: atresia esofágica, fístula traqueoesofágica. Un caso reportado de hipotelia, atelia, retraso en el desarrollo, atresia coanal
Fármaco	Efecto adverso en el feto
Metimazol y propilciuracilo	Tirotoxicosis neonatal, defectos congénitos
Metimazol y carbimazole	Alteraciones congénitas de la piel
<i>Inhibidores del ECA</i>	
Inhibidores de la ECA (general)	Oligohidramnios, CIUR, prematuridad, falla renal en el feto y neonato, malformaciones óseas, contractura de extremidades, persistencia del conducto arterioso, hipoplasia pulmonar, insuficiencia respiratoria, hipotensión prolongada, muerte neonatal
Enalapril	Oligohidramnios, deterioro en el funcionamiento renal, hipoplasia renal unilateral
<i>Betabloqueadores</i>	
Acebutalol	Presión sanguínea baja y de la frecuencia cardíaca en el infante
Atenolol	Efectos directos en la función cardíaca y hemodinámica fetal, disminución en el índice de las arterias renales, estudio retrospectivo: bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento fetal, prematuridad
Labetanol	Vasoconstricción en la circulación fetoplacentaria, pérdida fetal, hipoglucemia
Metildopa	Muerte perinatal, bajo peso al nacer, aumento de pérdida fetal
Propranolol	Bajo peso al nacer, bajos niveles de glucosa
<i>Diuréticos</i>	
Acetazolamida	Acidosis tubular renal, aumento del riesgo de esquizofrenia, interferencia del neurodesarrollo fetal
<i>Antiarrítmicos clase III</i>	
Almokalant, dofetilida y butelidina	Muerte embrionaria, bajo peso al nacer, malformaciones (reducción digital distal, hundimientos orofaciales y defectos cardiovasculares)
Amiodarona	Caso reportado: hipotiroidismo neonatal
<i>Anticoagulantes</i>	
Aspirina	Aumento en la incidencia de prematuridad
Cumarina	Disminución de las funciones cognitivas
Warfarina	Embriopatía, hemorragia interventricular fetal, microsangrados cerebrales, microencefalopatía, retraso mental, atrofia óptica, sangrado, dilatación ventricular cerebral, hipoplasia nasal, anomalías en los cartílagos faciales, bradicardia. Un caso reportado: condrodisplasia, dimorfismo facial, hipoplasia nasal, cataratas, síndrome de unión pieloureteral

Se hace necesario ampliar los efectos de algunos medicamentos por su extenso uso en las unidades de cuidados intensivos.

Penicilinas y cefalosporinas. Se categorizan como clase B según la FDA. Las penicilinas han estado disponibles durante muchos años, al igual que el ampicilín. Estos no son los causantes de malformaciones mayores o menores cuando se administran durante el embarazo. De todas las cefalosporinas empleadas en la especie humana hasta el presente, los estudios controlados no muestran asociación con anomalías fetales. Las drogas de esta clase son ampliamente utilizadas en las profilaxis de procesos infecciosos durante el embarazo. En este aspecto se han realizado numerosos ensayos clínicos, fundamentalmente farmacocinéticos, en modelos humanos, con dosis límites como es el caso del cefsulodin (útil en las infecciones perinatales por *Pseudomonas*), el cefmenoxime (usado en las corioamnionitis) y se ha demostrado no solo su empleo, sino la baja incidencia de efectos colaterales y de anomalías en las pruebas de laboratorios, bajas concentraciones en la leche materna y baja tasa de transferencia a través de la placenta, aunque estos antibióticos no son de uso común en nuestro medio.

Tetraciclinas. Poseen categoría D; su administración representa gran riesgo durante el embarazo, pues alcanza niveles en sangre del cordón de 50 a 60 % de los niveles en sangre materna. Su selectividad se concentra en los dientes, al producir decoloración dental, hipoplasia de esmalte y tendencia a las caries. En el primer trimestre puede provocar cataratas y se ha reportado asociación con hipospadias, hernia inguinal e hipoplasia de miembros. La mujer embarazada es susceptible de degeneración grasa aguda del hígado, que puede ser fatal.

Cloranfenicol. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria sin relación constante entre los niveles materno y fetal, alcanza categoría C y no debe utilizarse durante el embarazo, aunque no se han reportado malformaciones congénitas, sí se ha informado depresión transitoria de la médula ósea, síndrome del "niño gris", colapso cardiovascular y degeneración medular (leucemias).

Sulfonamidas y trimetoprin. Se encuentran en la categoría C de acuerdo con el riesgo-beneficio, atraviesan la barrera de forma rápida y alcanzan concentraciones equivalentes en el feto. Pueden desplazar la bilirrubina y producir kernícteros si la droga se emplea próximo al nacimiento, por lo que se hace necesario vigilar estrictamente al recién nacido.

Aminoglucósidos. No han sido relacionados con defectos congénitos, sin embargo, algunas de las drogas de esta clase con categorías D (amikacina, kanamicina, estreptomycin) y C (gentamicina) se han relacionado con riesgo potencial de toxicidad fetal que afecta al VIII par craneal (auditivo). Existe tendencia de potencialidad sinérgica en cuanto al efecto de refuerzo del bloqueo neuromuscular con relajantes no despolarizantes en niños que nacen bajo anestesia general, por tanto, no se recomienda su uso y deben evitarse en el embarazo.

Macrólidos. No existen estudios en seres humanos que demuestren malformaciones fetales mayores o menores, por lo que se pudieran utilizar con seguridad en la parturienta; sin embargo, estas drogas categorizadas como B (eritromicina y clindamicina) tienen la posibilidad de provocar colestasis intrahepática reversible en la madre, lo que hace sugerir otra alternativa terapéutica antimicrobiana siempre que sea posible.

Analgésicos no opiáceos y antipiréticos. Ácido acetilsalicílico. No debe administrarse durante el embarazo o 5 días antes del nacimiento, pues atraviesa la barrera placentaria. Puede provocar sangrado excesivo, disfunción plaquetaria e hipertensión pulmonar en el recién nacido; se ha descrito intoxicación congénita, CIUR, disminución en la producción de tromboxanos, hemorragias intraventriculares y cierre precoz del conducto arterioso en pretérminos.

Dipirona. Debe evitarse su administración sobre todo entre el sexto y décimo quinto días de la gestación debido a su potencial efecto para provocar agranulocitosis y otras manifestaciones indeseables como las dérmicas, alergias, vasculitis, eritema multiforme y en grado extremo necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Se sugiere durante el embarazo valorar riesgo-beneficio y el uso de otros analgésicos.

Acetaminofén. Se ha observado que en intoxicaciones maternas el acetaminofén, al cruzar libremente la barrera placentaria, ocasiona la muerte del feto por necrosis hepática masiva. La

intoxicación materna se trata con acetilcisteína, aunque no protege al hígado fetal, pues esta sustancia no atraviesa la barrera placentaria.

Analgésicos narcóticos. Meperidina, utilizado aun en dosis terapéuticas, puede provocar depresión neurológica y respiratoria que suele durar hasta 4 h, tanto en la madre como en el feto/neonato, siendo más severa en el prematuro debido a la acumulación de su metabolito normeperidina. No tiene efecto teratogénico comprobado, el efecto depresor puede ser revertido por la naloxona.

Fentanyl y morfina. Este primer fármaco comúnmente utilizado para el alivio del dolor en los estados posoperatorios, tiene acción analgésica de corta duración (dosis simple). Si se emplea en infusión, se hace necesario el manejo de la vía aérea (intubación endotraqueal, relajación muscular e inconciencia). Su uso se asocia con depresión respiratoria severa (tórax leñoso), no es teratogénico. Se asocia con trombocitopenia, arritmias y distrés fetal. La morfina utilizada por cualquier vía para el alivio del dolor se relaciona también con el peligro de depresión respiratoria madre-feto.

Quizás dentro de este grupo se debe mencionar un grupo de fármacos que, aunque no es frecuente en nuestro medio, existe la posibilidad real de intoxicación aguda o crónica de la paciente obstétrica con sustancias naturales o sintéticas alucinógenas utilizadas para provocar placer o disforia (derivados del opio, la marihuana, *crack*, etc.), de las cuales la mayoría de nuestros galenos desconocen, pues Cuba mantiene férrea vigilancia para que ese flagelo no afecte a la población. De acuerdo con la literatura médica revisada, la mayoría coincide en el efecto deletéreo, tanto para la madre como para el feto, debido al uso y abuso de este tipo de sustancias, por su paso a través de la placenta y leche materna, que provocan múltiples alteraciones que van desde el hipocrecimiento fetal, la incidencia de abrupto placentario, así como otras anomalías placentarias, muertes fetales y trastornos neuroconductuales en el futuro neonato.

Anestésicos generales

Thiopental sódico. Se ha utilizado como agente inductor del sueño en las salas de terapia para el manejo de la ventilación mecánica y provocar coma barbitúrico (poscirugía neurológica, traumatismos, etc.). Su uso en infusión durante tiempo prolongado no es recomendable debido al peligro de daño hepático; puede atravesar la barrera placentaria y deprimir al feto, dependiendo de la dosis administrada a la madre, del tiempo transcurrido y de la maduración fetal.

Ketamina. Muchas veces utilizado como anestésico intravenoso para procedimientos quirúrgicos cortos y curas cruentas en las unidades de cuidados intensivos. Se ha visto que tiene efectos variables sobre el tono y la contractilidad uterina, además, puede inducir contracciones de forma parecida a la ergometrina, si se administra en el primer trimestre del embarazo, pero sin ningún efecto en el tercer trimestre (se reducen las terminaciones nerviosas). Su acción sobre la contractilidad uterina depende de la dosis y de los niveles de catecolaminas circulantes. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria y aumenta el tono muscular en el recién nacido. No se ha demostrado teratogenicidad.

Propofol (diprivan). Fármaco popularmente usado en las unidades de cuidados intensivos y salones de operaciones al aprovechar sus ventajas de corta duración y despertar sin efecto residual. Esta emulsión blanquecina compuesta por aceite de soya, glicerol y lecitina de la yema del huevo, con una biotransformación y aclaramiento 10 veces más rápido que el tiopental, no ha demostrado que afecte al feto cuando se utiliza en dosis únicas en métodos de inducción (cesáreas, procedimientos cortos, etc.), sin embargo, las firmas comercializadoras no aconsejan su uso prolongado en forma de anestesia intravenosa total (total *intravenous analgesia* [TIVA]), sedaciones de larga duración en las unidades de cuidados intensivos ni en las embarazadas, ni en niños debido a su asociación con casos de lipemia, acidosis metabólica y muerte.

Óxido nitroso (N_2O). Puede emplearse en una paciente gestante y en estado crítico que necesite intervención quirúrgica, por lo que es vital conocer que este gas atraviesa de forma rápida la membrana placentaria y que se han descrito efectos teratogénicos con su uso prolongado, al parecer debido a la interacción que ejerce sobre la vitamina B12 e incrementa la tasa de abortos espontáneos.

Agentes halogenados (flutano, sevoflurano, enflurano e isoflurano). Se ha intentado utilizarlos para facilitar el manejo de la vía aérea en la paciente grave, pero sus acciones depresoras cardiovasculares (halotano), su nefrotoxicidad (metoxiflurano) y hepatotoxicidad han limitado su uso en la paciente en estado crítico. Provocan depresión de la contractilidad uterina debido a sus acciones vasodilatadoras y depresoras cardiovasculares, fundamentalmente el halothane; pueden provocar en el feto estado hipóxico y acidosis, e incrementar los sangrados uterinos y de otra índole. Estudios epidemiológicos indican que estos agentes inhalatorios pueden ejercer efectos tóxicos sobre la reproducción con mayor incidencia de abortos o anomalías congénitas; se han visto anomalías esqueléticas en animales.

Anestésicos locales

Lidocaína, bupivacaína, procaína, etc. Los anestésicos locales del grupo amida son comúnmente utilizados en determinados momentos según sus indicaciones en las gestantes graves, por lo que se debe conocer que administrados por cualquiera de las vías posibles pudieran tener efectos directos sobre el feto, determinado por la cantidad efectiva de la droga en los tejidos fetales. Estos anestésicos atraviesan la placenta por difusión pasiva, lo cual depende de múltiples condiciones maternofetales. Los efectos indeseados en el feto pueden deberse a alteraciones de la perfusión placentaria por cambios en el gasto cardíaco materno, y en la resistencia periférica por el fármaco, lo que provoca el fenómeno de "atrapamiento iónico" de la droga en los tejidos fetales. La lidocaína administrada con frecuencia como droga antiarrítmica en las unidades de cuidados intensivos aparece en menos de 1 min en la circulación fetal; en dependencia de la dosis utilizada, es responsable de la disminución de la variabilidad cardíaca fetal y de bradicardia transitoria en el feto y neonato, por lo que este requiere vigilancia.

La procaína se metaboliza de forma rápida en el tejido materno y en el caso de la bupivacaína atraviesa en menor proporción la placenta, y sus cuidados de toxicidad se limitan a inyecciones intravasculares inadvertidas.

Relajantes musculares (succinilcolina, pancuronium [pavulon] y pipecuronium [arduan]). Son casi siempre empleados para facilitar la intubación rápida y en la ventilación mecánica, para mejor acople dispositivo-paciente. Con el uso repetitivo o prolongado de succinilcolina se ha visto bradicardia materna e hiperpotasemia, por lo cual la precaución se valora según las condiciones que sigan con potasio elevado.

Los relajantes no despolarizantes en general se han asociado con la formación trombótica venosa. La administración de pancuronio durante periodos prolongados se ha asociado con malformaciones mandibulares en el feto, aunque la mayoría de estos agentes no atraviesan de manera fácil la placenta, debido a su estructura polar; su uso prolongado pudiera implicar acumulación fetal y provocar apnea al nacer.

Tranquilizantes, sedantes e hipnóticos

Benzodiacepinas. A menudo se emplean para incrementar la tolerancia de la ventilación mecánica; los efectos sobre el feto deben ser considerados. De las benzodiacepinas, el diazepam se ha asociado con un incremento en la incidencia de labio leporino y paladar hendido, especialmente cuando el fármaco se usa en el primer y segundo trimestres. Se ha considerado como factor de riesgo D; puede provocar hipotonía, letargia, pobre succión e hipotermia en el feto, luego

de ser administrado a la madre. Otros reportes afirman que la mayoría de las benzodiazepinas provocan síndrome de abstinencia ante la ingestión oral crónica de la madre, y se asocian a malformaciones uterogenitales. El clordiazepóxido se asocia con irritabilidad neonatal y con algunas malformaciones.

Droperidol. Pudiera usarse como tranquilizante en pacientes excitadas en la sala de terapia, aunque su uso repetitivo puede provocar síntomas de extrapiramidalismo que pueden aparecer en el feto.

Difenhidramina. Empleado como antihistamínico ante reacciones de hipersensibilidad menor a fármacos y transfusiones, su uso en las primeras semanas del embarazo se asocia con temblores y diarreas, pero no se ha demostrado teratogenicidad con el fármaco.

Diuréticos

Clortalidona y acetazolamida. Estas pueden provocar disminución de la presión arterial al inducir una reducción en el volumen plasmático, este efecto a largo plazo pudiera estar relacionado con mayor incidencia de retardo del crecimiento intrauterino, debido a la deficiencia del riego uteroplacentario, pero además pudieran agravar la hipovolemia en las pacientes preeclámpticas en estado crítico y solo se justifica su uso en el edema agudo pulmonar, anasarca y necrosis tubular aguda.

Los diuréticos tiacídicos afectan el número y función de las plaquetas del feto y el neonato, provocan hiponatremia e hipocaliemia, además se ha visto hipoglicemia. La espironolactona, administrada a las 23 semana de gestación, atraviesa la barrera placentaria y tiene un efecto antiandrogénico, provoca feminización en los fetos masculinos. Se ha reportado, además de los efectos mencionados, depleción significativa de potasio con el uso de la furosemida.

La acetazolamida, al final del embarazo produce deshidratación neonatal.

Simpaticolíticos

Metildopa y clonidina. Dentro de este grupo, la metildopa goza de gran aceptación y ha demostrado evidente seguridad, se sabe que alcanza niveles en el feto iguales a los de la madre, por lo que se ha reportado disminución del perímetro cefálico, aunque sin explicación clínica; se ha informado además obstrucción nasal con dificultad respiratoria en neonatos de madres con tratamientos prolongados y crecimiento intrauterino retardado. La clonidina provoca cambios hemodinámicos que pudieran interferir en el flujo uteroplacentario, no existe mucha experiencia con su uso.

Vasodilatadores de acción directa

Hidralazina, nitroglicerina, trimetafán y diazóxido. La hidralazina es el vasodilatador de uso más frecuente en las embarazadas con hipertensión gestacional, avalado por el incremento del flujo sanguíneo uteroplacentario; no obstante, se ha visto que puede atravesar la membrana placentaria y producir hipotensión en el recién nacido, hipotermia y aumenta la incidencia de trombocitopenia, además de un fenómeno de "acción residual". Este medicamento es el de excelencia, incluso en cualquier estado hipertensivo durante la evolución del embarazo, si se tiene en cuenta que preserva el sistema de bajas presiones en el espacio intervilloso con protección fetal.

El diazóxido es un vasodilatador de acción más rápida que la hidralazina, se emplea en tratamiento agudo intravenoso, se ha relacionado con hiperglucemia neonatal y alopecia. Cuando se ha usado en dosis de 300 mg intravenoso, se ha visto hipotensión severa e isquemia cerebral

aguda. Se ha observado toxicidad potencial en el feto y recién nacido por tiocianato con la administración de nitroprusiato sódico de forma prolongada en el control de la hipertensión aguda del embarazo; puede resultar muy efectivo en hipertensiones resistentes al tratamiento después de interrumpido el embarazo.

La nitroglicerina, un venodilatador primario, en dosis baja y con acción dilatadora en las arterias en dosis mayores, según su concentración limita su uso en la embarazada, debido a los reportes de disminución de la variabilidad latido a latido en el feto al producir pérdida de la autorregulación cerebral con mayor presión intracraneal.

El trimetafán es un bloqueador ganglionar de acción rápida muy útil en situaciones de emergencias en cortos periodos, pues provoca taquiflaxia y es necesario conocer la posibilidad de confusión, debido a su propiedad de dilatación pupilar cuando concommita la hipertensión con algún trastorno intracraneal con sospecha de midriasis como signo de daño cerebral.

Bloqueadores de los canales de calcio

Nifedipino. Es un antihipertensivo oral con propiedades tocolíticas, para este fin numerosas agencias en el mundo han establecido riesgo de daño y muerte fetal, lo que limita actualmente su empleo, y siempre que se utilice se debe realizar evaluación por Doppler. Debe evitarse su uso también por resultar peligroso en combinación con bloqueadores beta y con sulfato de magnesio.

Inhibidores de la enzima convertasa

Captopril, enalapril, entre otros. No se recomienda su uso durante el embarazo. Ensayos clínicos han demostrado elevado índice de mortalidad en los neonatos. Se han asociado con crecimiento intrauterino retardado, oligoamnios, malformaciones congénitas, falla renal neonatal, entre otros. Además, resultan ineficaces para reducir la presión arterial en preeclámpticas durante el puerperio inmediato.

Otros hipotensores (reserpina). La reserpina se ha asociado con trastornos nasales, cianosis, letargia y pobre succión.

Ionotrópicos y digitálicos

Dopamina, dobutamina, epinefrina y digoxina. Cuando una gestante es admitida en la unidad de cuidados intensivos por contractilidad cardiaca inadecuada, falla cardiaca, estado de *shock* o taquiarritmias, la terapia inotrópica o digitálica pudiera ser requerida. Aunque las recomendaciones para el uso de estas drogas en el embarazo no han sido bien establecidas, el uso de la dopamina y la dobutamina afectan el flujo sanguíneo uterino, secundario a los efectos alfa- y betaagonistas. La epinefrina pudiera aumentar la presión sanguínea materna, mientras reduce de manera significativa el flujo sanguíneo uterino; además, su efecto betaagonista puede disminuir la contractilidad uterina. El hecho de que la madre tenga falla cardiaca o *shock*, constituye una agresión muy grave al feto, a la cual se suman los efectos farmacológicos de la droga sobre la circulación; no obstante, estudios en animales no han mostrado evidencia de malformaciones o teratogenicidad, es necesaria la monitorización continua de la condición fetal. En los casos de manejo de la paciente crítica y se pretenda preservar en el manejo perinatólogo al feto, este deberá evaluarse por fluxometría, teniendo en cuenta los efectos de estas drogas en la circulación uteroplacentaria.

La digoxina durante el embarazo atraviesa rápido la placenta y alcanza niveles séricos proporcionales en el feto, y este, en ocasiones, presenta taquiarritmias. Aunque relacionan los digitálicos con muerte neonatal y prematuridad, no se ha demostrado teratogenicidad.

Anticonvulsivos

Este grupo de fármacos se transfiere de forma significativa a través de la placenta.

Sulfato de magnesio, difenilhidantoína sódica, carbamazepina y fenobarbital. El sulfato de magnesio administrado en la gestante ecláptica, para disminuir la incidencia de convulsiones, puede provocar en la madre disminución de la fuerza muscular, apnea, hiporreflexia y anuria, Apgar bajo, hipotonía e hiporreflexia fetal; recientemente se han demostrado efectos negativos sobre el sistema esquelético en los recién nacidos, donde se utilizó esta droga de forma prolongada. En la reanimación fetal se recomienda en los sufrimientos fetales que tengan un componente de cronicidad (crecimiento intrauterino retardado), considerando, según la teoría de Langer, que vasodilata mejor los vasos uterinos y no tiene gran influencia sobre los íliacos, preservando la sangre en el lecho placentario.

La combinación de la difenilhidantoína con una o más drogas en la atención de la madre con epilepsia eleva el riesgo de alteraciones neurológicas. El síndrome fetal ocasionado por la difenilhidantoína se caracteriza por fascie dismórfica, hipoplasia del puente nasal, epicanto, crecimiento intrauterino retardado, retraso mental, cardiopatías, cataratas, hemorragia neonatal y mayor probabilidad de neuroblastoma, por lo que debe evitarse su uso durante el embarazo y valorar el empleo de fenobarbital; aunque este fármaco se ha asociado con enfermedad hemorrágica, su administración durante el primer trimestre se relaciona con escasos reportes de fascie dismórfica, hipertelorismo, puente nasal deprimido y ptosis palpebral, además, se dice que el 90 % de los recién nacidos de madres que lo utilizan pueden ser normales.

Estudios controlados han demostrado la teratogenicidad de la carbamazepina como los defectos del tubo neural, hepatitis colestásica, labio y paladar hendido y nevo pilonidal, por lo que debe evitarse en el embarazo.

Resumen

Se abordaron en esta temática las funciones básicas de la placenta con el nuevo concepto de membrana de intercambio, los mecanismos del paso de drogas por ella, teniendo en cuenta básicamente la superficie de permeabilidad y filtración en relación con la edad gestacional, así como las características fisicoquímicas de las drogas, los tipos y funciones de los transportadores, y los diferentes efectos de las drogas sobre el feto, así como las más utilizadas en las unidades de cuidados intensivos y su acción en la madre y el producto del embarazo.

Bibliografía

- Águila Setién, S., Álvarez Lajonchiere, C. (1987). Drogas teratogénicas y embarazo. En: Cabezas Cruz, E., Castell Moreno, J. y Cutié León, E. (eds.) *Manual de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y perinatología*. (212-18). La Habana: Ecimed.
- Alvarado Bestene, R. (2009). Mantenimiento de la salud de la mujer embarazada. *Universitas Médica*, 50(2). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/2310/231018809009.pdf>
- Aranda, J. (1987). Farmacología perinatal. Simpaticomiméticos beta: Empleo en obstetricia perinatal. *Clínicas de Perinatología*, 4789-813.
- Archie, C. (1992). Licit and illicit drug use in pregnancy. *Essential s of obstetrics and gynecology*. (189-96) 2da ed. Philadelphia: Saunders.
- Arroyo-Cabrales, L. M., Canseco-Herrera, M., Castillo-Romero, M. G. y Belmont-Gómez, A. (2012). Madres adictas: determinación de niveles de drogas y evaluación del crecimiento y desarrollo de sus hijos en los primeros seis meses. *Perinatología y Reproducción Humana*, 26(3): 180-186. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v26n3/v26n3a3.pdf>

- Braun, T., Li, S., Moss, T. J., Newnham, J. P., Challis, J. R., et al. (2007). Maternal betamethasone administration reduces binucleate cell number and placental lactogen in sheep. *Journal of Endocrinology*, 194(2). Recuperado de: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/194/2/337.full.pdf+html>
- Briggs, G., Freeman, R. and Yaffe, S. (1994). *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Carmona, H. R. (2008). Transferencia placentaria de drogas y su repercusión sobre el feto *En: Caballero, L. A. (ed.) Terapia intensiva*. La Habana: Ecimed.
- Casini, E., Scocco, E., Gómez Vilches, A., Scavuzzo, H. and Celesia, M. (1999). Pasaje placentario de drogas: atrapamiento iónico. *Revista Argentina de Anestesia*, 57(3). Recuperado de: http://www.claasaanestesia.org/revistas/argentina/HTML/ArgPasaje_Placentario_De_Drogas_Atr.htm
- Devane, C., Simpkins, J., Boulton, D., Laizure, S. and Miller, R. (1999). Disposition of morphine in tissues of the pregnant rat and foetus following single and continuous intraperitoneal administration to the mother. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(11): 1283-1287. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1211/0022357991776859/pdf>
- Doany Waleed, M. (1987). Antihipertensores y embarazo: Perinatología Farmacológica Perinatal. *Clinica Medica de Norteamérica*, 4817-44.
- Duminy, P. and Burger, P. (1981). Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *South African Medical Journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 60(21): 805-805. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/7029734>
- Dustan, H. P. (1983). Causes of inadequate response to antihypertensive drugs. Volume factors. *Hypertension*, 5(5 Pt 2): III-126. Recuperado de: http://hyper.ahajournals.org/content/hypertensionaha/5/5_Pt_2/III26.full.pdf?download=true
- Dutta-Roy, A. K. (2000). Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1): 315s-322s. Recuperado de: <http://ajcn.nutrition.org/content/71/1/315s.full.pdf+html>
- Espinosa, M. A., Contreras, M. O., García-Robles, R. and Bermúdez, M. (2012). Restricción de crecimiento intrauterino idiopático con hallazgos trombóticos en placenta: reporte de caso y revisión de la literatura. *Patología Revista Latinoamericana*, 50(3): 214-218. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2012/rlp123h.pdf>
- Esther, C. (1996). Pharmacologic aspects of local anesthetic use. *Anales Clinica de Norte América*, 8(1).
- Gallegos, S. A., Sosa, S. E. Y., Gaona, J. M. G., Torres, B. V., Marín, L. C., et al. (2008). La placenta humana: Revisión. *Perinatología Reproductiva Humana*, 22(3): 230-245. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2008/ip083g.pdf>
- García Algar, O., Combelles, O. V., Sola, C. P., Sierra, A. M., Scaravelli, G., et al. (2009). Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *Anales de Pediatría*, 70(2): 151-158. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S169540330800009X.pdf?locale=es_ES
- Garland, M. (1998). Pharmacology of drug transfer across the placenta. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 25(1): 21-42.
- Gedeon, C. and Koren, G. (2006). Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*, 27(8): 861-868. Recuperado de: [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(05\)00252-3/pdf](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(05)00252-3/pdf)
- Hawkins, J., Jones, M. and Joyce, T. (1996). Critical care of obstetric patients. *Critical Care Practice*.
- Herrera, E., Amusquivar, E., Lopez-Soldado, I. and Ortega, H. (2006). Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Hormone Research in Paediatrics*, 65(Suppl. 3): 59-64. Recuperado de: <http://www.karger.com/Article/Abstract/91507>
- Hoefke, W. (1980). *Pharmacology of antihypertensive drugs*. Nueva York: Raven Press.
- Horvath, J., Phippard, A., Korda, A., Henderson-Smart, D., Child, A., et al. (1985). Clonidine Hydrochloride-A Safe and Effective Antihypertensive Agent in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 66(5): 634-638. Recuperado de: http://pdfs.journals.lww.com/greenjournal/1985/11000/Clonidine_Hydrochloride_A_Safe_and_Effective.8.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals
- Hulme, V. A. and Odendaal, H. J. (1986). Intrapartum treatment of preeclamptic hypertension by ketanserin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(2): 260-263. Recuperado de: [http://www.ajog.org/article/0002-9378\(86\)90802-1/pdf](http://www.ajog.org/article/0002-9378(86)90802-1/pdf)
- Jones, H. and Cummings, A. (1978). Study of the transfer of 7-metildopa to the human fetus and newborn. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 6(0): 432-434.

- Jouppila, P., Kirkinen, P., Koivula, A. and Ylikorkala, O. (1985). Effects of dihydralazine infusion on the fetoplacental blood flow and maternal prostanoids. *Obstetrics & Gynecology*, 65(1): 115-118. Recuperado de: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1985/01000/Effects_of_Dihydralazine_Infusion_on_the.22.aspx
- Kingdom, J. and Kaufmann, P. (1999). Pxygen and placental vascular development. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 474: 259-75.
- Koren, G. and Pastuszak, A. (1998). Drugs therapy in pregnancy. *New England Journal of Medicine*.
- Kutzler, M. A., Coksaygan, T. C., Ferguson, A. and Nathanielsz, P. (2004). Effects of maternally administered dexamethasone and acute hypoxemia at 0.7 gestation on blood pressure and placental perfusion in sheep. *Hypertension in Pregnancy*, 23(1): 75-90. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/PRG-120028283?scroll=top&needAccess=true>
- Lardoux, H. and Gerard, J. (1983). Hipertension in pregnancy: Evaluation of two beta blocker atenolol and labetalol. *European Heart Journal*, 4(Sup 6): 35-40.
- Little, B. B., Van, B. and Toosje, T. (1996). Placental transfer of selected substances of abuse. *Seminars in Perinatology*, 20(2). Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000596800826?via%3Dihub>
- Manka, W., Solowiow, R. and Okrzeja, D. (2000). Assessment of infant development during an 18 month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cwfuroximeaxetil. *Drug Safety*, 22(1): 83-88.
- Mc Morland, G. and Marx, G. (1994). *Manual de Anestesia y Analgesia obstétricas*. Buenos Aires: Editorial FAAA.
- Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Kleinman, W., Nitti, G. J., et al. (2002). Non volatile Anesthetic Agents. *Clinical Anesthesiology (151-177)*. 3ra ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Myllynen, P., Pienimäki, P., Jouppila, P. and Vähäkangas, K. (2001). Transplacental passage of oxcarbazepine and its metabolites in vivo. *Epilepsia*, 42(11): 1482-1485. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.2001.14301.x/pdf>
- Nader, R. and Redman, C. (1985). Atención de las patologías perinatales prevalentes. Argentina. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Clinical Perinatology*, 12(3): 521-538.
- Nakayama, T. (1986). Clinical significance of the fetoplacental unit during pregnancy and parturition. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi*, 38(8): 1173-83.
- Nápoles Méndez, D. and Piloto Padrón, M. (2014). Fundamentaciones fisiopatológicas sobre la asfisia en el periparto. *MEDISAN*, 18(3): 393-407. Recuperado de http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_3_14/san14314.htm
- Neuman, J., Weiss, B., Rabello, Y., Cabal, L. and Freeman, R. K. (1979). Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study. *Obstetrics & Gynecology*, 53(3), 50-55. Recuperado de: http://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1979/03001/diazoxide_for_the_acute_control_of_severe.17.aspx
- Newport, D. J., Calamaras, M. R., Devane, C. L., Donovan, J., Beach, A. J., et al. (2007). Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 164(8): 1214-1220. Recuperado de: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2007.06111886>
- Onesti, G., Brest, A. N., Novack, P. and Moyer, J. H. (1962). Pharmacodynamic effects and clinical use of alpha methyl dopa in the treatment of essential hypertension. *American Journal of Cardiology*, 9: 863-7.
- Ornstein, E. (1994). New drugs in anaesthesia. *Clinical Medicine of North America*, 12(1).
- Ostrea, E. M., Mantaring, J. B. and Silvestre, M. A. (2004). Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatric Clinics of North America*, 51(3): 539-579.
- Pipkin, F. B., Turner, S. and Symonds, E. (1980). Possible risk with captopril in pregnancy: some animal data. *The Lancet*, 1(80): 1256.
- Purizaca-Benites, M. (2008). La placenta y la barrera placentaria. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 54(4). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/3234/323428190008.pdf>
- Redman, C. (1984). The management of hypertension in pregnancy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 44(sup169): 61-72. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365518409085379?journalCode=iclb20>
- Redman, C., Beilin, L. and Bonnar, J. (1977). Treatment of hypertension in pregnancy with methyl dopa: blood pressure control and side effects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 84(6):

- 419-426. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1977.tb12616.x/pdf>
- Redman, C., Beilin, L., Bonnar, J. and Ounsted, M. (1976). Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *The Lancet*, 308(7989): 753-756. Recuperado de: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(76\)90597-3/abstract?showall=true](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(76)90597-3/abstract?showall=true)
- Ronald, D. and Thomas, G. (1990). Critical care for the pregnant patient: Obstetrics anesthesia. *Anesthesiology Clinics of North America*, 8(1): 203-15.
- Sibai, B. M., Abdella, T. N. and Anderson, G. D. (1983). Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, 61(5): 571-576. Recuperado de: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1983/05000/Pregnancy_Outcome_in_211_Patients_With_Mild.7.aspx
- Šlamberová, R., Velíšek, L. and Vathy, I. (2000). Prenatal morphine exposure alters N-methyl-D-aspartate-and kainate-induced seizures in adult male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65(1): 39-42. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305799001859>
- Thadani, P. V., Strauss, J. F., Dey, S. K., Anderson, V. M., Audus, K. L., et al. (2004). National Institute on Drug Abuse conference report on placental proteins, drug transport, and fetal development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(6): 1858-1862. Recuperado de: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(04\)00843-9/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(04)00843-9/pdf)
- Thomas, W. and David, R. (1995). New drugs in anesthesia. *International Anesthesiology Clinics*, 33(1).
- Xu, W. (1989). Histomorphometric study of the placenta in intrauterine growth retardation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 24(6): 338-40, 381.



ESTENOSIS MITRAL Y EMBARAZO

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

La historia de la fiebre reumática está íntimamente unida a la historia de la estenosis mitral, comenzar este tema con los orígenes de ambas es una necesidad. Se conoce que los primeros datos de fiebre reumática son del siglo XVII en Francia, donde Guillaume de Baillou le da el nombre de reumatismo articular agudo.

En 1761 en Italia, Morgagni detalló por primera vez las deformidades de las válvulas cardiacas, que se observaban en las necropsias de pacientes con antecedentes de reumatismo articular agudo. Ya en 1819, gracias a la invención del estetoscopio por Laennec, se hizo la descripción clínica de la cardiopatía reumática.

En 1861, el famoso cardiólogo Francés Paul Louis Durosiez hizo la clásica descripción auscultatoria del ritmo que lleva su nombre: ritmo de Durosiez para el diagnóstico de la estenosis mitral, también llamada enfermedad de Durosiez, que se caracteriza por *arrastré diastólico*, *refuerzo presistólico*, *primer ruido aumentado de intensidad* y *segundo ruido con chasquido de apertura de la válvula mitral*, el cual quedó plasmado en forma indeleble en su clásica onomatopeya *elfouutt-tata-ru*.

En 1886, Cheadle refirió el síndrome completo de la fiebre reumática integrado fundamentalmente por manifestaciones de carditis. Aschoff, a principios del siglo XX describió la lesión miocárdica específica y sugirió una relación entre la fiebre reumática y antecedentes de una infección faríngea, lo cual se corroboró en 1931 por Collins (Inglaterra) y Coburn (EE.UU.). Este último junto a Moore en 1931, por medio de estudios bacteriológicos y epidemiológicos demostraron que la recurrencia de la fiebre reumática podría prevenirse mediante la medicación antiestreptocócica continua.

En 1944, T.D. Jones estableció los lineamientos clínicos para el diagnóstico de la fiebre reumática, y a finales de esa década, Massel y Wannamaker demostraron que el tratamiento con penicilina prevenía los primeros ataques de esta enfermedad.

La estenosis mitral y la insuficiencia aórtica fueron descritas por Raymond Vieussens, quien publicó su descripción anatomopatológica.

Antecedentes

Esta enfermedad afecta a las válvulas mitral y aórtica, así como a las cuerdas tendinosas de la válvula mitral. La insuficiencia mitral es el signo más característico con su clínica auscultatoria y cuando cede la fase aguda, la cicatrización va convirtiendo la insuficiencia en estenosis mitral. Se pueden combinar ambos mecanismos.

Las valvulopatías reumáticas crónicas en el embarazo están representadas por la estenosis mitral pura o predominantemente en el 90 % de los casos, por insuficiencia mitral en cerca del

6 al 7 % y el restante (3-4 %) lo ocupan las demás valvulopatías como la estenosis e insuficiencia aórtica. La mayoría de las mujeres con valvulopatía reumática, ya sea ligera, moderada o severa (Véase tabla 122.1), pueden tratarse durante el embarazo y parto relativamente no complicados. Sin embargo, estas pacientes se encuentran en riesgo de sufrir complicaciones, que en su mayoría están relacionadas con la estenosis mitral y se manifiestan bajo la forma de congestión venosa pulmonar (tos, dificultad respiratoria, ortopnea, disnea paroxística nocturna o edema pulmonar), de hemoptisis súbita (hemorragia de venas bronquiales varicosas) y con menos frecuencia de fibrilación auricular, embolias sistémicas o pulmonares y endocarditis infecciosa. Una o más de estas complicaciones ocurren en una cuarta parte de las mujeres embarazadas con cardiopatía reumática crónica, pero la frecuencia del reumatismo ha disminuido en la última década, debido a la mejoría de las condiciones sociales, el hacinamiento, la mejor disponibilidad de antibióticos como la penicilina y la evolución de las cepas de estreptococos no reumatógenos; no obstante, estos adelantos, todavía es la causa principal de la valvulopatía mitral grave en las mujeres.

Existen dos grupos de mujeres embarazadas con la enfermedad valvular: uno está formado por mujeres que saben que tienen la enfermedad y que se consultan antes y durante el embarazo en las consultas especializadas de cardiopatía y embarazo existentes en las principales ciudades del país, y guiadas por cardiólogos y obstetras para conocer los potenciales riesgos para la madre y el feto, cuyo objetivo primario es evitar la descompensación cardiaca de ellas, evaluar regularmente los signos de sobrecarga de volumen y la aparición precoz del edema pulmonar, y tratar la causa de estos trastornos por los métodos clínicos o quirúrgicos, con lo cual se evitan su descompensación y necesidad de ingreso en las unidades de cuidados intensivos.

El otro grupo lo integran mujeres embarazadas que no conocen su afección reumática ni su repercusión sobre la válvula mitral o esta no se le ha diagnosticado durante todo el embarazo, razón por la cual llegan al último trimestre de su embarazo con signos de descompensación cardiaca, que obligan a su ingreso en las unidades de cuidados intensivos. En ambos grupos, los efectos de la lesión valvular pueden ser exacerbados por los cambios fisiológicos normales del embarazo. Sin embargo, con la adecuada evaluación y manejo, la mayoría de las mujeres pueden terminar su gestación de manera satisfactoria.

La atención a estas pacientes debe ser multidisciplinaria con un equipo que incluya especialistas en obstetricia, cardiología, medicina interna, terapia intensiva neonatología y anestesiología, entre otros. El pronóstico de este tipo de embarazo depende de la capacidad funcional cardiaca, calidad de los servicios médicos y factores socioeconómicos. El grado de capacidad funcional se determina según la clasificación de la American College of Cardiology (ACA) y la American Heart Association (AHA), que sirve como guía precisa en el pronóstico materno.

De acuerdo con esta clasificación se ha reportado una mortalidad perinatal menor que el 10 % en las clases funcionales I y II, mientras que en las clases III y IV la mortalidad fetal puede ser mayor que el 90 %. Además, se refiere que la mayoría de las embarazadas cardiopatas se sitúan en las clases I y II al final del embarazo, por tanto, se augura un parto y puerperio con pocos problemas. Se puede considerar que, durante la gestación, la cardiopatía empeora en un grado la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). Según la situación funcional, la mortalidad materna oscila desde el 0,1 % en pacientes asintomáticas hasta el 6 % en pacientes en la clase funcional IV de la NYHA.

Tabla 122.1. Grado de severidad de la estenosis mitral y sus características principales

	Normal	Leve	Moderada	Severa
Área de la válvula mitral (cm ²)	4,0-6,0	1,5-2,5	1,0-1,5	<1,0
Gradiente de presión media entre aurícula izquierda y ventrículo izquierdo (mmHg)	<2	2-6	6-12	>12
Presión media de la arteria pulmonar	10-20	21-30	31-50	>50

La enfermedad afecta particularmente a las mujeres y no es raro que los síntomas aparezcan coincidiendo con el embarazo. Si no es así, hacia la cuarta década de la vida, el orificio mitral suele tener entre 1,5 y 2,5 cm², y comienza el paciente a tener disnea al esfuerzo. En los siguientes 10 años el área valvular se reduce de 1 a 1,5 cm² y la sintomatología se hace de medianos a pequeños esfuerzos. Esta es una historia tipo, condicionada por la reducción progresiva del orificio mitral, pero que puede tener numerosas variantes, por ejemplo, hay estenosis mitrales severas en la adolescencia que, por fortuna, ya han desaparecido prácticamente del entorno; al contrario, puede haber estenosis triviales que apenas tienen cambios a lo largo del tiempo y permiten una vida plena. La calcificación comisural de las valvas es uno de los mecanismos que más frecuentemente agravan la obstrucción. En todo caso, el gradiente transmitral y el grado funcional, que suelen ir paralelos, condicionan el pronóstico; así, los pacientes en grado funcional III de la NYHA poseen una supervivencia del 38 % hasta aproximadamente los 10 años, mientras que los que están en grado IV tan solo viven el 15 % de promedio hasta los 5 años. Afortunadamente, la cirugía ha cambiado de forma espectacular esta evolución natural, por lo que se puede considerar histórica.

Hoy día, la estenosis mitral se ha convertido en una enfermedad poco a poco progresiva, tradicionalmente disneizante, cuya evolución se puede ver alterada por episodios de fibrilación auricular y de embolismo periférico. La mortalidad, en pacientes no tratados con cirugía, es debida a insuficiencia cardíaca refractaria (60-70 %), embolismo periférico (20-30 %), embolismo pulmonar (10 %) y cuadros infecciosos (1-5 %).

Concepto

La estenosis mitral es la estrechez del aparato valvular mitral, de origen reumático en las tres cuartas partes de los casos, que impide la adecuada repleción diastólica del ventrículo izquierdo y sobrecarga de manera considerable a la aurícula izquierda con presión elevada en esta cavidad de forma crónica, lo que determina una hipertensión pulmonar pasiva y un gasto cardiaco fijo. El área de superficie de la válvula mitral normal es de 4 a 6 cm², cuando la estenosis disminuye esta cifra a menos de 2,5 cm² comienzan a aparecer los síntomas como disnea, palpitaciones, tos y hemoptisis.

Epidemiología

La enfermedad valvular es la principal causa de enfermedad cardiaca durante el embarazo en los países en desarrollo y la segunda causa en países occidentales luego de las enfermedades cardiacas congénitas.

La incidencia de cardiopatía y embarazo varía, según diferentes autores, entre el 1 y el 4 % en la población de gestantes. Las lesiones mitrales representan el 90 %, con predominio de las estenosis y de la causa reumática, así como insuficiencia mitral en el 7 %; las afecciones congénitas se reportan en el 6 % y las demás afecciones cardiacas llegan hasta el 4 %. En las últimas décadas, se ha reducido la incidencia de afecciones de origen reumático por la eficiencia y eficacia de la terapéutica actual. El índice de cesáreas aumenta en relación con el grado funcional de estas pacientes, que se encuentra entre el 10 y el 20 %.

Cambios fisiológicos en el transcurso del embarazo

Durante el embarazo, la mujer es sometida a diversos cambios fisiológicos que en el contexto de una cardiopatía podrían conducir a complicaciones del binomio madre-feto. Los cam-

bios hemodinámicos comienzan desde el primer trimestre, con un pico máximo entre las 30 y 34 semanas, y la volemia se incrementa entre el 40 y el 50 %.

En el primer trimestre del embarazo aumenta el flujo sanguíneo renal, al igual que la tasa de filtración glomerular y, de esta manera, la filtración de sodio crece aproximadamente en el 50 %. De manera simultánea, hay una disminución de la resistencia vascular periférica, con el incremento consecuente de la frecuencia cardíaca, lo cual provoca un aumento del 30 al 50 % del gasto cardíaco, que logra retornar a la normalidad solo unos días después del parto. En el posparto inmediato aumenta el gasto cardíaco debido al aumento del volumen circulatorio que genera la contracción uterina y se eleva la precarga cardíaca al cesar la compresión de la vena cava inferior (Véase tabla 122.2).

Tabla 122.2. Cambios cardiovasculares durante el embarazo

Parámetro	Modificación (%)
Gasto cardíaco	Aumenta 40-50
Volumen sistólico	Aumenta 30
Frecuencia cardíaca	Aumenta 15-25
Volemia	Aumenta 45
Resistencia vascular sistémica	Disminuye 20
Tensión arterial sistólica	Mínima
Tensión arterial diastólica	Disminuye 20
Consumo de oxígeno	Aumenta 30-40

Durante el embarazo se produce un estado de anemia relativo (dilucional), debido al aumento de volumen plasmático. Desde el punto de vista neurohormonal, la síntesis de renina, angiotensina, el péptido natriurético atrial y el cerebral, también se incrementan durante el embarazo. Al igual que se induce un estado de hipercoagulabilidad por el aumento en la concentración plasmática de fibrinógeno; factores VII, VIII, X; el inhibidor del activador del plasminógeno y disminución en la concentración de proteína C y S, y se aumenta la adherencia plaquetaria, lo que, finalmente, eleva el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos y aún más cuando se suman factores como la enfermedad valvular y particularmente en las mujeres portadoras de prótesis valvular mecánica.

Los efectos del embarazo en la cardiopatía son:

- Aumento en los fenómenos hemodinámicos con tendencia a la descompensación.
- Insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o ambas.
- Insuficiencia cardíaca con muerte súbita de la paciente.

Los efectos de la cardiopatía en el embarazo son:

- Aborto en el 15 % de los casos.
- Parto pretérmino entre el 25 y el 30 % de los casos.
- Sufrimiento fetal crónico y retardo en el crecimiento intrauterino.
- Muerte fetal por disminución del riego sanguíneo.
- Muerte perinatal tres veces más alta que en la población.

La mortalidad materna durante la gestación es aún importante en algunas enfermedades. Entre las cardiopatías adquiridas se consideran asociadas a mortalidad extremadamente alta la estenosis aórtica descompensada (17 %), las valvulopatías en clase funcional III-IV o en fibrilación auricular (5 %). Las pacientes con prótesis valvulares presentan cifras de mortalidad relacionada con el embarazo del 1 % en el caso de bioprótesis, y del 2 al 4 % cuando se trata de portadoras de prótesis mecánicas o requieren anticoagulación. En general, se puede considerar que la cardiopatía empeora un grado de la Clasificación Funcional de la New York Heart Association durante la gestación.

Etiología

La causa más frecuente es la reumática. Otras causas menos frecuentes de estenosis mitral son las congénitas; la calcificación masiva del anillo mitral, más frecuente en los ancianos; la radioterapia previa sobre el tórax; el mixoma de aurícula izquierda; el trombo masivo de aurícula izquierda; la mucopolisacaridosis; la complicación de un carcinoma maligno; el lupus eritematoso sistémico; la artritis reumatoide; la enfermedad de Fabry; la enfermedad de Whipple o el tratamiento con metisergida. La comunicación interauricular se asocia a la estenosis mitral, casi siempre de origen reumático, en el síndrome de Lutembacher.

Anatomía patológica y fisiología

La fase aguda de la fiebre reumática ocurre con mayor frecuencia entre los 6 y 15 años. Luego de un período de latencia variable alrededor de 10 a 20 años ocurre la aparición de los síntomas. Casi siempre estos se desarrollan en forma gradual, excepto cuando ocurre una fibrilación auricular. Desde el punto de vista anatomopatológico, la fase aguda se caracteriza por el daño del tejido conectivo de las valvas, como consecuencia de una reacción inmunológica. En un tercio de los pacientes se presenta una estenosis pura y en los restantes se asocia a insuficiencia mitral. También pueden comprometerse de manera simultánea las válvulas aórtica y tricúspide. Al inicio aparece una valvulitis con engrosamiento fibroso de las comisuras. La enfermedad avanza como respuesta a ataques repetidos de fiebre reumática y al daño provocado por las alteraciones hemodinámicas generadas debido a la lesión original. Luego aparece fibrosis de ambas valvas, con rigidez de ellas, acortamiento y fusión comisural con deformación y reducción del anillo valvular. Puede haber compromiso del aparato subvalvular, con la consecuente participación de él en la estrechez. Por último, tanto las valvas como las cuerdas tendinosas pueden calcificarse. Estos cambios generan deformación del aparato valvular y reducción del orificio de apertura.

El área del orificio valvular mitral es de 4 a 6 cm² y se precisa una reducción a valores inferiores a 2,5 cm² para que aparezcan consecuencias fisiopatológicas. La consecuencia fundamental es el establecimiento de un gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, y la magnitud depende del área valvular mitral y del flujo diastólico por segundo. La elevación de la presión auricular se transmite de forma retrógrada a las venas, los capilares y las arteriolas pulmonares; todo esto provoca congestión y trastornos en el intersticio pulmonar, además de hiperplasia e hipertrofia de las arteriolas pulmonares; en definitiva, hipertensión pulmonar. Esta hipertensión puede ser meramente pasiva, paralela al grado de obstrucción mitral o tener un componente activo debido al aumento de las resistencias arteriolas pulmonares. Para concluir, las circunstancias que acortan la diástole (taquicardia), sobre todo si se acompañan de incremento del gasto cardiaco (ejercicio, embarazo, anemia, etc.), aumentan el gradiente y, por ende, la congestión pulmonar y los síntomas.

Consideraciones fisiopatológicas

El trastorno hemodinámico fundamental en la estenosis mitral es el impedimento al vaciamiento de la aurícula izquierda; la presión en esta cavidad que no sobrepasa normalmente los 10 mmHg se eleva hasta 20 o 25 mmHg en reposo y con el ejercicio hasta 30-35 mmHg, lo que facilita la congestión y edema pulmonar. Este trastorno está agravado por un par de respuestas

cardiocirculatorias normales del embarazo, máximo en la segunda mitad del segundo trimestre y en el tercer trimestre, que son el aumento en el gasto cardiaco a expensas del volumen por latido y el incremento de la frecuencia cardiaca de 10 a 20 latidos/min por encima de lo normal, todo lo cual aumenta el volumen sanguíneo circulante alrededor del 50 % y, por tanto, el gradiente de presión a través de la mitral; las presiones auricular izquierda, venosa pulmonar y capilar conducen a la congestión pulmonar. Cuando sobreviene fibrilación auricular, la carga hemodinámica se complica aún más debido a la pérdida de la contracción auricular izquierda y, frecuentemente, por una aceleración adicional de la frecuencia cardiaca (y reducción consecuente en la duración de la diástole). Por lo general, cuanto menor es el orificio mitral estenótico, mayor es la probabilidad de congestión venosa pulmonar sintomática y sus complicaciones.

La mujer con estenosis mitral está en riesgo durante el embarazo, además de los relacionados con la congestión pulmonar; entre estos se incluyen la insuficiencia ventricular derecha, la tromboembolia y la hipertensión arterial pulmonar. La insuficiencia ventricular derecha es, por supuesto, peligrosa por sí misma, pero en especial lo es debido a la tendencia que tiene la mujer embarazada a desarrollar edema periférico y venas varicosas. También, la estasis venosa periférica crónica aumenta el riesgo de embolia pulmonar. La hipertensión pulmonar grave, o más exacto, el aumento en la resistencia vascular pulmonar, expone a la mujer grávida a riesgos especiales. Las adaptaciones fisiológicas a las fluctuaciones del gasto cardiaco son limitadas; el aumento en el retorno venoso se acompaña de un incremento en la presión arterial pulmonar, o de insuficiencia ventricular derecha adicional, o de ambas cosas; los esfuerzos físicos o emocionales pueden provocar síncope debido a insuficiencia ventricular derecha aguda con un aumento escaso o nulo del gasto cardiaco, en presencia de un descenso de la resistencia vascular periférica. Existe mayor probabilidad de que se produzcan embolias pulmonares, que sean más graves y a veces mortales.

Puede producirse insuficiencia cardiaca en cualquier etapa, pero su frecuencia aumenta al progresar el embarazo y en contra de opiniones anteriores, esta tendencia continúa hasta llegar al término, debido a que, como se ha discutido, el gasto cardíaco no baja antes del parto. La aparición de congestión venosa pulmonar en pacientes con estenosis mitral se incrementa con la edad y la paridad de la madre, cuando la mujer es mayor de 30 años se duplica, en comparación con las menores de 20 años, especialmente con el tercer embarazo o los sucesivos. Sin embargo, es importante enfatizar que las mujeres previamente asintomáticas con estenosis mitral reumática y menores de 30 años de edad, también pueden desarrollar edema pulmonar agudo inesperado durante el embarazo; lo cual casi siempre se presenta después de causas tales como un esfuerzo o emociones excesivas, paroxismos de taquicardia sinusal o auricular, infecciones de las vías respiratorias superiores, etc. Pero a veces no encuentra causa precipitante aparente alguna.

El trabajo de parto también puede agravar una insuficiencia cardiaca preexistente, pero la iniciación de esta rara vez se presenta durante el parto, sobre todo cuando el embarazo ha sido tratado de manera adecuada. Por lo tanto, la paciente con valvulopatía mitral bien compensada al llegar a término, puede esperar un parto sin muchos temores. No obstante, los ajustes fisiológicos rápidamente cambiantes que suceden durante el puerperio acrecientan el riesgo de edema pulmonar agudo, ya que se demuestra un aumento brusco del gasto cardiaco asociado a la ansiedad y el dolor. Las contracciones uterinas pueden elevar la presión arterial. Después del parto se produce un incremento de la precarga, ocasionado por la autotransfusión de la sangre uterina a la circulación sistémica y a la descompresión de la cava inferior.

Cuadro clínico

Un intervalo asintomático (alrededor de 10 a 20 años) está usualmente presente entre el evento agudo que inicia la fiebre reumática y la presentación clínica de la estenosis mitral;

durante el periodo de estenosis mitral ligera pueden haber muy pocos síntomas. En pacientes con estenosis sintomática, los hallazgos son más obvios y el examen físico minucioso hace a menudo el correcto diagnóstico.

La disnea es el síntoma más común, se pone en evidencia con el ejercicio. Se han propuesto numerosas causas de disnea, tales como metabolismo anaerobio precoz debido al bajo gasto cardiaco, disminución de la distensibilidad pulmonar y al aumento de la presión capilar pulmonar y del espacio muerto fisiológico, secundarios a alteraciones en la relación ventilación/perfusión.

Durante el esfuerzo se observa disnea, sibilancia y tos, fatiga, disminución en la actividad diaria, palpitaciones, sensación de desmayo y hasta síncope.

En reposo, se añade a lo anterior disnea paroxística nocturna, ortopnea, hemoptisis, disfonía (síndrome de Ortner), este último por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo debido a la aurícula izquierda crecida.

Cuando la estenosis progresa, las pacientes presentan ortopnea y disnea paroxística nocturna que está en relación con la redistribución de sangre en el tórax al adoptar la posición supina. Cuando la gravedad en la estenosis es mayor y existe elevación en la resistencia vascular pulmonar, la fatiga más que la disnea es el síntoma predominante. Edema de los miembros inferiores, náuseas, anorexia y dolor en el hipocondrio derecho reflejan congestión venosa por el incremento de la presión venosa sistémica y de la retención de sodio y agua. La dilatación del lecho venoso periférico, la compresión de la cava inferior y el aumento de volumen de agua total son causa de edemas en las tres cuartas partes de las mujeres embarazadas sin cardiopatía.

Asimismo, las variaciones normales de la presión arterial y la frecuencia cardiaca antes mencionadas, así como la auscultación de soplos o cambios en los ruidos cardiacos normales pueden hacer necesario descartar la presencia de alguna cardiopatía. Las palpitaciones son frecuentes y se relacionan con contracciones auriculares prematuras o paroxismos de fibrilación auricular o flutter. De las pacientes con estenosis mitral severa, el 50 % presenta fibrilación auricular crónica; la paroxística puede provocar edema pulmonar en este tipo de pacientes. Los embolismos sistémicos, complicación frecuente, pueden causar infarto cerebral isquémico (embólico), oclusión arterial de miembros, infarto del miocardio, etc.

Con la enfermedad clínicamente establecida puede existir la denominada fascies mitral, caracterizada por algún punteado de color rosado en las mejillas causado por cianosis periférica, casi siempre asociado a bajo gasto cardiaco, vasoconstricción sistémica y a severa hipertensión pulmonar. El pulso arterial es normal, excepto por la irregularidad dada por la fibrilación auricular. La presión venosa yugular puede estar elevada en casos de aumento de la presión en la aurícula derecha. El examen de tórax puede ser normal o mostrar signos de congestión pulmonar con estertores húmedos o signos de efusión pleural. El hecho de no examinar a la paciente en decúbito lateral izquierdo trae como consecuencia la falla en el diagnóstico del cuadro sintomático florido de la valvulopatía. En la estenosis mitral, la clásica auscultación del ritmo de Duroziez puede faltar en dependencia del tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de estrechamiento de la válvula mitral, sin embargo, comúnmente se ausculta un primer ruido acentuado, temprano chasquido de apertura y soplo como retumbo diastólico, más audible hacia la punta y mejor escuchado con la campana del estetoscopio colocado sobre el impulso de la punta. El chasquido de apertura es la característica más destacada desde el punto de vista auscultatorio, esto ocurre cuando la válvula mitral alcanza su máxima apertura hacia la cavidad del ventrículo izquierdo. Cuando el daño valvular progresa y esta se calcifica, las características de la auscultación varían. Si la hipertensión pulmonar está presente y es grave, un soplo diastólico de regurgitación pulmonar puede escucharse (soplo de Graham Steell).

Por último, es conocido el soplo mamario, que puede auscultarse en ambos senos por la hipervascularización que presentan al final del embarazo y en la lactancia. De igual modo, en

este periodo pueden sufrir variaciones los signos auscultatorios típicos de algunas cardiopatías. Se hacen habitualmente más audibles la estenosis mitral y la estenosis de sigmoideas aórticas y pulmonares, debido al aumento del gasto.

Exámenes complementarios

Rayos X de tórax posteroanterior y lateral. Es muchas veces tan típico que médicos experimentados pueden hacer el diagnóstico tentativo de esta entidad. La jaula torácica es normal. Los campos pulmonares muestran evidencia de elevada presión venosa pulmonar. El flujo sanguíneo es mejor redistribuido hacia los lóbulos superiores. El incremento de la presión venosa pulmonar trae como consecuencia la trasudación de líquido dentro del intersticio, y esta acumulación de líquido en el septum interlobular produce imágenes como bandas lineales en las bases que se extienden a las pleuras (líneas de Kerley). La hipertensión pulmonar se traduce en agrandamiento de la arteria pulmonar principal y sus ramas. La silueta cardiaca por lo general no muestra cardiomegalia, pero la aurícula izquierda está invariablemente aumentada (que es el dato radiográfico más característico). En la radiografía de tórax se observa con frecuencia un aumento del índice cardiorádico debido a la horizontalización del corazón y a un ligero incremento de los volúmenes ventriculares. Puede aparecer más prominente el cono pulmonar por la hiperlordosis de la embarazada.

Electrocardiograma (ECG). No es usualmente tan útil como la radiografía de tórax. Las pacientes con ritmo sinusal pueden mostrar una onda P ensanchada y mellada, causada por la demora en la conducción entre las aurículas o por la prolongada despolarización. Estas modificaciones en el aspecto de la onda P (onda P “en dromedario”) son mejor observadas en D II y bifásica en V1; el bajo voltaje en V1, con onda r alta en esa derivación y desviación del eje del QRS a la derecha, hacen sospechar la existencia de hipertrofia del ventrículo derecho. La fibrilación auricular es común; el electrocardiograma suele reflejar la horizontalización del corazón, con un eje eléctrico desviado a la izquierda, además, puede demostrar alteraciones de la repolarización ventricular habitualmente inespecíficas, extrasístolia supraventricular o ventricular de variable intensidad, y en algunas gestantes se advierten distintos grados de bloqueo auricular de tipo Wenckebach.

Ecocardiografía en la valvulopatía mitral. Desde 1953, que el doctor Edler hiciera su aplicación clínica inicial para la evaluación de la válvula mitral, la ecocardiografía se ha convertido en el método principal para la evaluación de la enfermedad valvular.

Los estudios iniciales con ecocardiograma modo M mostraron los movimientos normales de las valvas mitrales y permitieron establecer los parámetros diagnósticos para la estenosis mitral, el prolapso mitral y el movimiento sistólico anterior, sin embargo, el diagnóstico de insuficiencia mitral escapó a las posibilidades diagnósticas del modo M.

El desarrollo y posterior refinamiento del ecocardiograma bidimensional abrió nuevas fronteras y permitió la visualización detallada de todo el aparato valvular mitral y tricuspídeo, la estructura de la válvula aórtica y su raíz, y la válvula pulmonar.

Con el advenimiento del Doppler fue posible añadir el aspecto funcional al anatómico y efectuar por primera vez, el cálculo no invasivo de gradientes transvalvulares y el mapeo de chorros regurgitantes. En 1984 se desarrolló el mapeo Doppler con color, que permitió la visualización de las velocidades del flujo sanguíneo en tiempo real. Otro recurso con el cual se cuenta en la actualidad es la ecocardiografía transesofágica, la que, dada su proximidad con las cavidades cardiacas, permite mayor certeza en los diagnósticos y precisar mejor la existencia de

pequeños trombos en la aurícula izquierda o derecha. Es muy importante la presencia de un ecocardiografista experimentado que posea un equipo y transductores modernos y actualizados, para obtener mayor provecho a esta prueba en sus posibilidades diagnósticas y de evaluación periódica de los resultados terapéuticos, suplementando a la mejoría clínica. En la medida que la ecocardiografía se ha ido incorporando al arsenal diagnóstico y de evaluación terapéutica de las unidades de cuidados intensivos, maniobradas por intensivistas preparados, este medio ofrece muchas ventajas e inmediatez en el manejo de la estenosis mitral y de muchas otras afecciones que requieren el concurso de los intensivistas (Véase fig. 122.1).

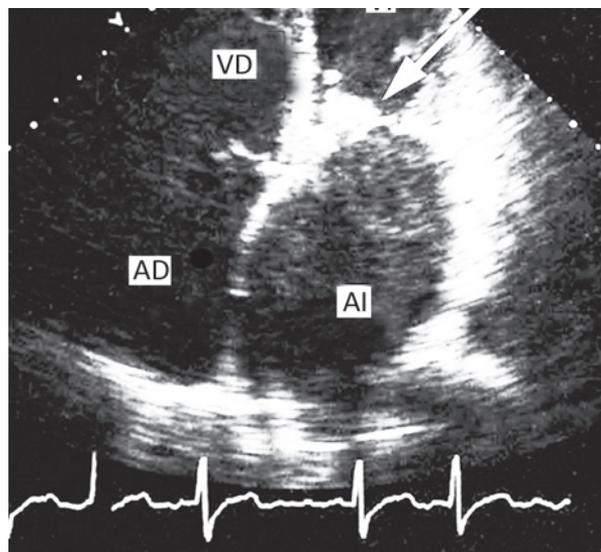


Fig. 122.1. Estenosis mitral en embarazada. Severa obstrucción de la válvula mitral con agrandamiento de la aurícula izquierda y engrosamiento calcificado de las valvas de la mitral (flecha blanca) y fibrilación auricular en el trazado electrocardiográfico. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda.

La tomografía computarizada (TC) está contraindicada durante el embarazo.

La resonancia magnética en la actualidad no está indicada de rutina, aunque se utiliza cuando no es posible realizar ecocardiografía, aporta cuantificación de la función cardíaca, dimensiones y el volumen regurgitante de manera precisa.

No se recomiendan prueba de esfuerzo, coronariografía, cateterización cardíaca y estudio con radionúclidos.

Diagnóstico

Se dice que la estenosis mitral es una enfermedad disneisante, hemoptisante y embolisante, que se sospecha clínicamente y se confirma con el ecocardiograma, cuya indicación puede o no estar precedida por los resultados del ECG y el rayo X de tórax.

Diagnóstico diferencial

Este debe hacerse del resto de las valvulopatías, pero desde el advenimiento de la ecocardiografía, esta situación está resuelta. Es muy importante tener en cuenta y destacar la confusión creada en algunos casos con cuadros disneicos agudos graves donde se desconoce el antecedente de valvulopatía mitral, y son tratadas como pacientes con asma bronquial en crisis, por lo cual siempre debe sospecharse esta entidad y aún más si aparece durante el embarazo.

Clasificación clínica de la New York Heart Association

Una vez efectuado el diagnóstico clínico de esta entidad y confirmado su diagnóstico con los exámenes complementarios, la NYHA ha establecido una clasificación de cuatro clases para determinar la capacidad funcional del corazón, tanto en pacientes embarazadas como no embarazadas, y a partir de esta clasificación se han establecido tres grupos especiales para la mujer embarazada o púérpera que permiten determinar la posible mortalidad que tendrán estas pacientes (Véase tablas 122.3 y 122.4).

Tabla 122.3. Clasificación de la NYHA para la estenosis mitral

Clase	Características clínicas
I	Asintomática, no hay limitación en la actividad física
II	Disnea de grandes esfuerzos, la actividad ordinaria puede provocar palpitaciones, disnea o angina
III	Disnea de mínimo esfuerzo, normalidad tan solo en reposo, imposible actividades físicas menores
IV	Disnea de reposo, insuficiencia cardiaca o angina de reposo

Esta clasificación ha llevado a algunas precisiones clínicas muy similares a las características clínicas de las diferentes clases y que pueden resumirse en:

- Clase I. Sin compromiso de la capacidad funcional: pacientes con enfermedad cardiaca y sin limitación de la actividad física. No hay síntomas de insuficiencia cardiaca ni dolor anginoso.
- Clase II. Compromiso leve: pacientes con enfermedad cardiaca y una leve limitación de la actividad física. Estas mujeres se sienten bien en reposo, pero ante una actividad física habitual experimentan alteraciones que se manifiestan en forma de fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- Clase III. Compromiso significativo: pacientes con enfermedad cardiaca y limitación significativa de la actividad física habitual. No hay alteraciones en reposo, pero una actividad menor que la habitual provoca malestar, fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- Clase IV. Compromiso severo: pacientes con enfermedad cardiaca e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin experimentar malestar. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o angina, pueden desarrollarse, incluso, en reposo y la realización de cualquier actividad aumenta el malestar.

A partir de la anterior clasificación se han establecido grupos de riesgos para la mujer embarazada y púérpera, y así determinar el porcentaje de mortalidad que supuestamente tendrían cada uno de estos grupos; sin embargo, las cifras de mortalidad han ido disminuyendo de forma gradual en esta afección, fundamentalmente debido a la mejoría en la atención de estas pacientes por el trío médico de familia, obstetra y cardiólogo, en la unión de atención primaria y secundaria, y por el trabajo conjunto de intensivistas, obstetras y cardiólogos, cuando la afección

se comporta con evidentes signos de gravedad y necesitan ser ingresados en unidades de atención al grave (especializadas o polivalentes), con medios diagnósticos y terapéuticos avanzados disponibles. En la tabla 122.4 se muestra la clasificación de riesgo actual y los datos probables de mortalidad que se manejan con frecuencia en las unidades de cuidados intensivos.

Tabla 122.4. Riesgo de mortalidad materna por estenosis mitral

Grupo	Clase (NYHA)	Tipo de riesgo y particularidades	% de mortalidad probable
1	I-II	Mínimo	0,1
2A	III-IV	Moderado	0,5
2B	III-IV	Moderado + fibrilación auricular y/o válvula protésica	5,0
3	IV	Elevado + hipertensión pulmonar	6,0

Complicaciones de la estenosis mitral

- Arritmias: fibrilación auricular y flúter.
- Embolismos sistémicos, cerebral, coronario, pulmonar, etc.
- Edema agudo de pulmón.
- Hipertrofia del ventrículo derecho.
- Insuficiencia cardíaca.
- Endocarditis infecciosa.
- La hemoptisis puede deberse a varias causas, entre las que se encuentran:
 - Incremento de la presión en el circuito pulmonar.
 - Ruptura de capilares alveolares asociado a edema agudo o infarto pulmonar por embolismo a ese nivel.

La progresión de los síntomas es lenta pero continua, un súbito cambio en ellos no refleja cambios en la obstrucción valvular y es frecuente encontrar una causa no cardíaca precipitando un evento de fibrilación auricular tales como: fiebre, embarazo, hipertiroidismo y cirugía no cardíaca, todos los cuales incrementan el gasto cardíaco y pueden precipitar la descompensación en pacientes con moderada o severa estenosis mitral.

Tratamiento

Teniendo en cuenta los objetivos de este libro de terapia intensiva, el tratamiento será abordado solo para las pacientes que ya han ingresado en unidades de cuidados intensivos y lo que se haría en estas salas para recuperar la salud de la madre y el feto; es bien conocido, y ya se ha mencionado, que durante el transcurso de la gestación el trío médico de la familia, obstetra y cardiólogo, mediante el seguimiento en las consultas de cardiopatía y embarazo existentes en cada provincia, deberán, como objetivo principal de su acción, evitar que estas pacientes requieran los servicios de terapia intensiva y que su embarazo transcurra sin afecciones para la madre ni para el feto.

En los últimos 40 años se ha disminuido paulatinamente el número de ingresos de mujeres embarazadas o púerperas en las salas de terapia intensiva cubanas con estenosis mitral asociada, y en la región central de Cuba no se ha reportado mortalidad por esta causa. La situación predominante de los pocos casos que ingresan anualmente con esta asociación en las unidades de cuidados intensivos, son las pacientes sin diagnóstico previo de estenosis mitral, cuya estrechez

valvular mitral, hasta ese momento oculta, les provoca una disfunción miocárdica con edema pulmonar que motiva su ingreso en terapia intensiva.

Al llegar la paciente a la sala de cuidados intensivos, deberá haber sido evaluada clínicamente por el intensivista y realizarle de inmediato, si es que ya no se ha hecho en las 24 h previas, un ecocardiograma por personal experimentado, para determinar mediante la clínica y la ecocardiografía lo siguiente:

- Área de estenosis de la válvula mitral.
- Presencia de edema pulmonar e hipoxemia.
- Presencia de disfunción miocárdica, así como valor y causa de alteraciones en la fracción de eyección.
- Presencia de regurgitación mitral o no.
- Medición del gradiente transvalvular mitral.
- Cálculos y mediciones de la presión media de la arteria pulmonar (PmAP), presión capilar pulmonar (Pcap) y presión venosa central (PVC).
- Presencia o ausencia de fibrilación auricular y trombos en las aurículas.
- Estado actual de sus signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, SpO₂, auscultación pulmonar y cardiaca, y características del pulso periférico).
- Situación actual del feto, si está embarazada, mediante clínica, monitorización y evaluación ecográfica.

Una vez realizada esta evaluación inicial, los objetivos de la terapéutica irán dirigidos a:

- Mejorar la oxigenación de la madre e indirectamente la del feto.
- Mejorar la función del ventrículo izquierdo.
- Evitar los embolismos regionales.
- Evaluar de manera periódica el estado fetal, para decidir cuándo es aconsejable interrumpir el embarazo.
- Evaluar si es aconsejable o no el intento de reducir el grado de estenosis de la válvula mitral mediante métodos quirúrgicos no invasivos o invasivos.

El tratamiento médico de la enfermedad valvular cardiaca, durante el embarazo, está indicado cuando existe lesión valvular, de acuerdo con la clase funcional (según la NYHA) de la paciente. El manejo clínico implica un gran reto. La valoración y el control, por parte de los equipos médicos especializados ya descritos, deben hacerse con el fin de brindar un excelente tratamiento y minimizar los riesgos. Durante el primer semestre se deben realizar ecocardiografías, inicialmente al tercer y quinto meses, y luego de forma mensual para valorar el gradiente transvalvular y la presión pulmonar.

Se debe limitar el uso de radiografía de tórax, y cuando sea absolutamente necesario, se acompañará de adecuada protección del abdomen. La tomografía computarizada está contraindicada durante el embarazo por las dosis de radiación, pero durante la gestación se puede realizar resonancia magnética.

Mejorar la oxigenación de la madre e indirectamente la del feto. Es evidente que la primera medida terapéutica es evaluar la oxigenación y tratar esta para evitar consecuencias desastrosas durante la evolución y el desarrollo del feto, y en la situación vital de la madre.

Mejorar la función del ventrículo izquierdo. Rápidamente debe verificarse la situación del ventrículo izquierdo y su suficiencia, puede existir pulso periférico (radial) de poca amplitud e intensidad, sinónimo de un ventrículo izquierdo con bajo volumen diastólico final (VDFVI), lo cual provocará un gasto sistólico bajo y, por consecuencia, algún grado de hipotensión arterial, agravado por la taquicardia que habitualmente está presente en estas situaciones; aunque con edema pulmonar, sin evidente fallo contráctil del ventrículo izquierdo, ya que el edema pulmonar ocurre debido al aumento de la Pcap a partir del incremento de presiones de la aurícula izquierda

(PAI), cuando se dificulta su aporte al ventrículo izquierdo con bajo volumen diastólico final. En estas circunstancias con gente joven, que aún no tienen afección isquémica del miocardio, es recomendable en primera instancia usar betabloqueadores, se prefiere el metoprolol o sotalol sobre el atenolol, y en menor importancia el propranolol, ya que estos últimos por sus propiedades β_2 pueden aumentar la relajación de las fibras musculares del útero y alterar de forma negativa el retardo del crecimiento intrauterino del feto, incluso provocar hipoglucemia fetal. Estas complicaciones se observan más con el atenolol, totalmente contraindicado en la embarazada, y si no está disponible el metoprolol u otro betabloqueador selectivo, sin mucha actividad simpaticomimética intrínseca, pueden usarse con las precauciones debidas, con lo cual se logrará disminuir la frecuencia cardíaca.

En casos con fibrilación auricular, se debe hacer el intento de resolver esta, que aumentará el ventrículo izquierdo con bajo volumen diastólico final, la tensión arterial sistólica y disminuirá, hasta donde lo permita el grado de estenosis mitral, la elevación de la PAI así como la Pcap y el edema pulmonar; este último puede mejorar también con el uso de la CPAP mediante máscara con aumento discreto y necesario de la FiO_2 . En situaciones muy graves se puede evaluar el uso de la ventilación artificial mecánica invasiva, para lograr los mismos fines, teniendo en cuenta las consecuencias mayores de esta sobre el gasto cardíaco.

En estos casos, además de corregir el factor desencadenante, las demandas cardíacas disminuyen con reposo en cama y oxígeno. En ocasiones se requiere tratamiento médico para controlar la frecuencia cardíaca y restablecer las condiciones de pre- y poscarga. Las lesiones que dependen de precarga se benefician con la posición en decúbito lateral, para prevenir la reducción del retorno venoso debido a la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido.

Aparte de lo antes mencionado, se han ensayado otras terapéuticas y también se han comentado como segunda elección o contraindicaciones otras que se analizan a continuación.

Amiodarona. Tabletas de 200 mg y ampulas de 150 mg/3 mL. Produce hipotiroidismo neonatal; también se ha asociado a prematuridad y posibles problemas del neurodesarrollo. Se debería utilizar durante el embarazo solo como fármaco de segunda elección en casos de resistencia a otros antiarrítmicos más seguros. Si se emplea, debe controlarse cuidadosa- y regularmente las cifras de hormona tiroidea neonatal. La dosis oral es de 300 mg/día dividida en 3 dosis durante la primera semana, reducir a 200 mg/día en 2 dosis durante la segunda semana hasta controlar la arritmia o tener que suspenderla por efectos secundarios; la dosis de mantenimiento será de 200 mg/día. En casos de arritmias ventriculares graves sin alteraciones hemodinámicas, se han usado dosis de carga de 800-1600 mg/día durante 1 a 3 semanas y luego de forma progresiva reducirla hasta una dosis de 400 mg/día, como dosis de mantenimiento. La vía i.v. debe reservarse para arritmias ventriculares graves en infusión continua mediante perfusores o bombas de infusión a razón de 5 mg/kg, diluida en 50 o 250 mL de dextrosa al 5 %, a pasar entre 20 y 120 min, con monitoreo electrocardiográfico continuo y cuidando de no pasar de su dosis máxima de 1200 mg/24 h. En casos de fibrilación ventricular se recomienda tratar esta arritmia con desfibrilación eléctrica.

Diuréticos. Pueden emplearse durante el embarazo, si es necesario. No en preeclampsia. En caso de que se requieran diuréticos ahorradores de potasio, se debe usar amiloride, pues con el uso de espironolactona se han descrito anomalías genitales fetales. Tienen indicación formal en los casos graves de edema pulmonar, en estas circunstancias la droga de elección es la furosemida: 20 mg cada 8 a 12 h por vía intravenosa. En general los diuréticos deben emplearse con precaución para evitar la hipoperfusión placentaria, pero se han usado con éxito sin consecuencias fetales cuando hay edema pulmonar provocado por estenosis mitral.

Digoxina. Su uso es seguro en concentraciones terapéuticas (0,25 mg diaria o cada 12 h según las necesidades y evitando la intoxicación). Tratamiento de elección de las arritmias fetales. La digoxina es segura durante la lactancia.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Están contraindicados durante todo el embarazo.

Antagonistas del calcio. Con el nifedipino se ha descrito hipotensión fetal y materna, sobre todo por la vía sublingual, bloqueo cardíaco y depresión de la contractilidad. Además, existe un riesgo potencial de reducción del flujo sanguíneo uterino. No se ha descrito teratogenicidad.

Cardioversión y embarazo. La cardioversión eléctrica es muy útil para la conversión a ritmo sinusal; sin embargo, rara vez se utiliza en la fase aguda, pues es necesario para evitar embolias un mínimo de 3 semanas con buena anticoagulación antes del procedimiento. Podría proponerse, en este caso, un ecocardiograma transesofágico y proceder a la cardioversión, sin anticoagulación previa (solo heparina), si no se visualiza material trombótico intraauricular. No obstante, dicha estrategia no está aún muy probada en este tipo de pacientes y, además, en muy pocas ocasiones se requiere una cardioversión aguda, ya que con el control farmacológico de la frecuencia ventricular se logra la adecuada estabilidad hemodinámica.

En la fase aguda con severo compromiso hemodinámico se puede utilizar la cardioversión eléctrica con energía de hasta 400 J en cualquier periodo de la gestación, pero debe realizarse solo cuando esté estrictamente indicada para luego efectuar un monitoreo fetal y constatar el estado del feto.

En cualquier caso, la restauración del ritmo sinusal debe ir seguida de otras cuatro semanas de anticoagulación, periodo en el cual se estima que persiste el riesgo de trombosis auricular por deficiencia en la actividad mecánica de la cámara. El riesgo de recaída es elevado y se cree que el empleo de fármacos antiarrítmicos ayuda a mantener el ritmo sinusal; no existen estudios que avalen con firmeza el medicamento de elección, pero en nuestro medio, la amiodarona, en dosis de mantenimiento bajas, goza de mayor popularidad. Otros, debido a las complicaciones adversas de la amiodarona, proponen elegir el sotalol, metoprolol o incluso, un fármaco de la clase IC (propafenona, flecainida), que, en estas pacientes con función ventricular normal, no suele generar proarritmias.

El embarazo humano normal se asocia con alteraciones importantes en todos los componentes de la triada de Virchow, de tal forma que el efecto procoagulante deviene dominante. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad en el cual se puede incrementar hasta en cinco veces el riesgo de eventos tromboembólicos. Los cambios en el sistema de coagulación comienzan en el momento de la concepción y solo terminan ocho semanas posparto.

Antiplaquetarios. El uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 162 mg/día se considera seguro en el embarazo. Se recomienda adicionar al régimen en pacientes con prótesis valvular de alto riesgo y en pacientes con síndrome antifosfolípidos.

Evitar los embolismos regionales

La incidencia de embolismos periféricos en la embarazada o púérpera con estenosis mitral, se ve fundamentalmente en aquellas pacientes que poseen una válvula mitral protésica, sometidas a un régimen de anticoagulación, y en las que sin tener puesta una válvula mitral presentan fibrilación auricular con trombos murales o no de diferentes diámetros en sus cavidades auriculares; en estas situaciones se aconseja el uso de la anticoagulación, o en casos extremos donde ello no sea recomendable, o sea muy peligroso, usar antiagregantes plaquetarios.

La atención a la paciente gestante con válvula mitral, protésica o no, es muy complejo debido a la falta de estudios clínicos con adecuado nivel de evidencia que permita guiar el manejo de la anticoagulación en forma segura, tanto para la madre como para su bebé. A pesar de ello, se cuenta con las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón, de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y con la revisión de Chan y colaboradores: *Anticoagulación de la mujer gestante con válvulas mecánicas.*

Warfarina. Esta molécula tiene la capacidad de atravesar la placenta y se relaciona con la mayor incidencia de abortos espontáneos y partos pretérmino. La verdadera incidencia de embriopatía asociada con el uso de warfarina no se conoce bien y oscila entre el 5 y el 67 %, según la publicación. Su valor real se estima entre el 4 y el 10 %. Sin embargo, se ha podido demostrar que el riesgo disminuye en forma sustancial cuando la dosis diaria es menor que 5 mg.

La warfarina es aparentemente segura en las primeras seis semanas de embarazo; el riesgo de embriopatía se localiza durante la sexta y la décimo segunda semanas de gestación. En caso de requerir anticoagulación crónica y se desee una gestación, será prudente efectuar pruebas de embarazo seriadas que permitan el diagnóstico temprano y el cambio de esquema de anticoagulación a heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se podrá emplear en forma segura, teniendo en cuenta su cambio en la semana 36 al esquema de anticoagulación que favorezca un trabajo de parto y un parto seguros, además de evitar mayor sangrado durante este. Se viene desarrollando un grupo de anticoagulantes orales, que al parecer sustituirán, o ya lo hacen, a la warfarina, pero se necesitan nuevos estudios para determinar el lugar que tendrán en el embarazo (Capítulo 113).

Heparina no fraccionada. Es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, cuyo peso molecular varía entre 3000 y 30 000 Da. Actúa potenciando a la enzima antitrombina III. Se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Durante el embarazo alcanza su máxima actividad a las 2 h, y se monitoriza mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada. Carece de la capacidad de atravesar la placenta por su peso molecular y por tal razón, no se relaciona con sangrado fetal ni teratogenicidad, debido a ello se considera más segura que la warfarina con respecto al riesgo de generar embriopatía. Sin embargo, son múltiples los reportes de hemorragia de la unión útero-placentaria y las complicaciones tromboembólicas frecuentes (de 2 a 24 %).

Durante el embarazo debe ajustarse la dosis de heparina debido a una resistencia relativa dada por los mayores niveles de fibrinógeno y factor VIII. No obstante, este ajuste puede ocasionar anticoagulación persistente que podrá originar complicaciones al momento del parto.

Heparinas de bajo peso molecular. Derivadas de la depolimerización química o enzimática de preparados de heparina no fraccionada, con un peso molecular de 4000 a 6000 Da; se indican para tratamiento o profilaxis de eventos trombóticos. Se administran de manera subcutánea. Alcanzan su nivel máximo a las 4 h durante el embarazo, con una vida media de 4 a 5 h. Se monitorizan mediante la cuantificación de niveles de antifactor Xa, no poseen traspaso placentario y no se les asocian efectos adversos fetales. Poseen mayor actividad contra el factor Xa, y se unen menos a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, con lo que aumentan su biodisponibilidad, vida media y actividad anticoagulante.

Por su mayor vida media deben ser discontinuados 24 h antes del parto electivo, para permitir la anestesia neuroaxial. Tienen ventajas sobre la anterior durante el embarazo debido a las condiciones siguientes:

- Menor riesgo de trombocitopenia.
- Vida media más prolongada y dosis-respuesta más predecible.
- Fácil administración, incluso uso de dosis única y de no requerir un monitoreo estricto.
- Menor riesgo de desarrollar osteoporosis relacionada con heparina.
- Aparente menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- No cruzan la placenta y son seguras para el feto.

En 2004, en la American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, se publicaron las recomendaciones de anticoagulación en las cuales se indican tres tipos de esquemas:

- Heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular entre las semanas 6 y 12 de gestación y después de la semana 36.
- Manejo estricto con dosis ajustadas de heparina no fraccionada durante todo el embarazo.
- Manejo estricto con heparinas de bajo peso molecular con dosis ajustadas.

Con relación a estos esquemas es importante aclarar que, en caso de usarse heparina no fraccionada, se administrarán dosis altas (en nuestra práctica médica dosis de 18 U/kg/h) y ajustadas según el valor de tiempo parcial de tromboplastina. De igual forma, se reconoce que las heparinas de bajo peso molecular no tienen en el momento toda la evidencia para su uso, y podrán usarse en forma segura solo cuando sea posible la medición del antifactor Xa, lo cual no es habitual en este medio; no obstante, es el método de anticoagulación disponible preferido para la embarazada. No ha sido posible garantizar la seguridad totalmente efectiva de la warfarina, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular para prevenir las complicaciones tromboembólicas, los riesgos de sangrado materno relacionado con los diferentes regímenes y la ausencia de embriopatías o sangrado cerebrales intrafetales en el primer trimestre del embarazo y durante todo el embarazo, respectivamente.

En este medio no se aconseja el uso de la warfarina durante el embarazo, aunque muchos recomiendan dosis pequeñas en el primer trimestre y de la semana 12 a la 36 con estricto control del INR (International Normalized Ratio) para mantenerlo entre 2,5 y 3.

Evaluar periódicamente el estado fetal, para decidir cuándo es aconsejable interrumpir el embarazo

En algunos casos se debe considerar la posibilidad de interrumpir de manera precoz el embarazo; algunas de las condiciones en las que se debe pensar para ello son la disfunción ventricular izquierda severa (fracción de eyección menor que 40 %), y la valvulopatía estenótica sintomática grave, que no puede tratarse con procedimientos percutáneos.

En la embarazada ingresada en terapia intensiva con una estenosis mitral grave, toda vez cumplida la función inicial y eventual del cardiólogo experimentado en las diferentes variantes de la ecocardiografía, para perfilar el mejor tratamiento, debe analizarse prácticamente varias veces al día entre el grupo básico de trabajo de intensivistas y los obstetras de asistencia a la materna grave, el momento oportuno de interrumpir el embarazo, sea por parto normal inducido o no, o por cesárea, y cuando la decisión sea esta última, debe incorporarse al anestesiólogo experimentado en obstetricia para la toma de esta decisión y trazar la estrategia que se debe seguir.

Manejo pre- y perioperatorio por el anesthesiologo-reanimador. La preparación preoperatoria analizada de conjunto entre el intensivista y el anesthesiologo estará orientada a llevar a las pacientes a la sala de operaciones con un correcto balance de su volemia y con tratamiento antibiótico profiláctico (pretrans- y posoperatorio), así como tener en cuenta la situación actual de la anticoagulación, con el propósito del posible desarrollo de una técnica anestésica regional sin complicaciones de sangrado y, también evitar un sangrado intraoperatorio más allá de lo esperado. Recordar brevemente los cambios cardiovasculares que sufren las pacientes durante el embarazo, que explican la necesidad de un manejo cauteloso y estricto. El aumento de la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico, el gasto cardiaco, el volumen sanguíneo a expensas del componente plasmático (lo cual implica la anemia relativa de estas enfermas) y el aumento del consumo de oxígeno, se pueden convertir intolerables en un corazón ya comprometido.

El manejo anestesiológico de la paciente va a estar dado, entre otras cosas, por el plan obstétrico trazado. Hay que tener presente como principios generales, administrar suplementos de oxígeno y evitar la compresión aorto-cava, ya que la reducción del retorno venoso y, por ende, del gasto cardiaco puede ser catastrófico en estas pacientes. El método elegido para proveer

analgesia o anestesia en el trabajo de parto o cesárea, debe minimizar los riesgos de los efectos adversos que afectan la fisiopatología de la gestante con enfermedad cardiovascular severa, y asimismo proteger al feto. Estas pacientes pueden ser sometidas a parto vaginal o cesárea, y en ambas, durante su ejecución, el rol protagónico de su asistencia médica de calidad correrá a cargo del obstetra y del anesthesiólogo.

El alivio del dolor y evitar el empleo de agentes taquicardizantes favorecen la atención hacia estas pacientes, ya que la taquicardia es mal tolerada. Se debe evitar, asimismo, posiciones como el Trendelenburg, que implican aumentos significativos de volumen sanguíneo central. Se aconseja dada su importancia, la colocación de una cuña bajo la cadera derecha para lograr el desplazamiento uterino y de esa forma evitar la compresión aorto-cava.

Con respecto a los anestésicos utilizados de manera cotidiana, bupivacaína y lidocaína, ambos resultan soluciones seguras para la conducción de analgesia o anestesia epidural o espinal-epidural cuando hay experiencia en este procedimiento. Si ocurriese hipotensión, primero se debe recurrir al desplazamiento uterino, con una juiciosa hidratación, y en caso de requerir vasoconstrictores no se recomienda el uso de efedrina, sino de metaraminol. No es conveniente, asimismo, el uso de epinefrina en combinación con los anestésicos locales.

Si se recurre a la anestesia general, conviene no utilizar fármacos que produzcan taquicardia como la atropina, la ketamina, la meperidina y el pancuronio. En caso de requerirse anestesia general, la inducción con tiopental y el plano leve para la intubación pueden ser muy perjudiciales. Una opción alternativa puede ser la fentanilización y betabloqueo previo a la intubación orotraqueal, con la consecuente depresión fetal. Algunos autores prefieren la inducción con propofol antes de usar barbitúricos, tomando siempre las medidas pertinentes para evitar la broncoaspiración del contenido gástrico (síndrome de Mendelson).

Del periodo posoperatorio se destaca el control en una unidad de cuidados especiales y de ahí tan pronto esté recuperada de la anestesia a cuidados intensivos, ya que es el periodo de riesgo de edema pulmonar mayor, dado por la redistribución de la volemia, que sigue a las primeras 48 h luego del nacimiento.

En cuanto al dolor posoperatorio, más allá del plan utilizado por cada servicio, es importante recalcar que la analgesia minimiza el estrés cardiovascular y promueve una rápida movilización de la paciente.

El obstetra ejecutará su trabajo profesional, sea este la conducción de un parto con riesgos o la cesárea, según las normas y protocolos establecidos en su hospital, pero siempre con el auxilio y coordinación del anesthesiólogo y neonatólogo durante su realización.

Evaluar si es aconsejable o no el intento de reducir el grado de estenosis de la válvula mitral por métodos quirúrgicos no invasivos o invasivos

Aunque en este medio ha sido bastante infrecuente enfrentarse a necesidades de intentar reducir por medios quirúrgicos no invasivos o invasivos urgentes, el diámetro de estenosis mitral de la paciente, que ha impedido mejoría del nivel de llenado del ventrículo izquierdo a partir de la aurícula debido a la obstrucción en el flujo de la mitral y por la existencia de un gradiente transvalvular mitral, que perpetúa y a veces agrava la existencia de un edema pulmonar no resuelto por los medios convencionales, no es imposible que esto pueda ocurrir y que se necesite tomar y ejecutar esta decisión por los profesionales capacitados para hacerlo. En Cuba se está empezando a ganar alguna experiencia en relación con la valvuloplastia de la estenosis mitral, lo cual se ampliará a las mujeres gestantes. Actualmente se realizan en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana y en los cardiocentros de Villa Clara y Santiago de Cuba.

Cuando la necesidad de analizar la terapéutica quirúrgica sobre una válvula mitral demasiado estenosada y donde la descompensación miocárdica que ha provocado no puede ser resuelta con el tratamiento convencional, la discusión y análisis integral debe comprender como elementos protagónicos a un cardiólogo intervencionista con experiencia en procedimientos percutáneos sobre la válvula mitral, que trabaje en una institución con posibilidades tecnológicas para realizarlo, y que a su vez decidirá, si es necesaria en la discusión, la presencia de un cirujano cardiovascular acompañado siempre por el intensivista y el obstetra.

Existen tres procedimientos para solucionar el problema con urgencia ante las situaciones antes expuestas:

- Valvulotomía mitral percutánea con balón.
- Comisurotomía mitral abierta.
- Reemplazo de la válvula mitral.

Valvulotomía mitral percutánea con balón. Procedimiento descrito en 1984, se considera exitoso cuando después de su ejecución el área valvular fue mayor que $1,5 \text{ cm}^2$. Se conoce que el 65 % de estas pacientes están libres de reestenosis hasta 10 años después de haber sido realizado este procedimiento. La decisión de aplicar este método está en dependencia de scores, que evalúan determinadas características en la afección valvular de estas pacientes, fundamentalmente la morfología valvular y la cantidad de regurgitación mitral presente.

Para realizar la valvuloplastia mitral con balón, se pasa un catéter especial a través de la vena femoral hasta llegar al *septum* interauricular, se punciona el *septum* y se hace pasar el catéter a la aurícula izquierda, colocando el balón a nivel del orificio de la mitral, donde este es inflado para dilatar el anillo valvular mitral estenótico. Entre sus contraindicaciones están: moderada o severa regurgitación mitral, trombos en la aurícula izquierda y calcificaciones de las valvas de la mitral; en manos experimentadas que disponga de todos los recursos necesarios para su ejecución, el procedimiento es de bajo riesgo y sus resultados son inmediatos y positivos.

Esta técnica está especialmente indicada en la estenosis mitral no calcificada y debe realizarse con preferencia antes de la concepción en pacientes sintomáticas. Las indicaciones son para los casos de insuficiencia cardiaca congestiva NYHA superior a la clase II y área de válvula mitral menor que $1,5\text{-}1,7 \text{ cm}^2$. Las contraindicaciones incluyen la presencia de trombos en la aurícula izquierda, regurgitación mitral por encima de 2 y estenosis subvalvular. Las complicaciones del procedimiento son raras e incluyen la regurgitación mitral en alrededor de 12 % de los casos, y se ha señalado que esta técnica es tan efectiva como la comisurotomía mitral abierta en relación con resultados y duración de estos.

En la gestante, esta técnica de la valvuloplastia percutánea por balón de la mitral (en inglés PBMV), está indicada sobre todo ante la existencia de insuficiencia cardiaca grados III y IV de la NYHA, con tratamiento médico refractario o ante la existencia de estenosis mitral grave demostrada mediante ecocardiografía, con requerimiento de máximo tratamiento médico.

La realización exitosa de la PBMV reporta disminuciones significativas de la presión auricular media, gradiente mitral diastólico medio y presión diastólica media de la arteria pulmonar, y aumenta el área de la válvula mitral, así como disminuye la clase de insuficiencia cardiaca según la NYHA.

Comisurotomía mitral abierta. Actualmente se hace énfasis en la conservación de la válvula nativa si esto fuera posible, para evitar los riesgos que traen el uso de válvulas protésicas y de la anticoagulación. Solo se realiza ante situaciones urgentes o emergentes, donde no es posible realizar una valvuloplastia con balón y existe estenosis mitral grave; hace años se realizaba la

comisurotomía mitral cerrada y después por vía percutánea, pero la primera opción se ha abandonado y la segunda se ha sustituido por la valvuloplastia mitral con balón.

Reemplazo de la válvula mitral. En casos en que la válvula original esté muy comprometida por la afección reumática, el reemplazo valvular debe ser realizado. El riesgo operatorio es del 3 al 8 % en ausencia de hipertensión pulmonar y otras comorbilidades. La selección de la prótesis se basa en la edad de la paciente, el riesgo de anticoagulación y la preferencia del cirujano cardiovascular.

Está indicada en pacientes con importantes calcificaciones de las valvas de la mitral, afección extensa de las regiones subvalvulares de la válvula mitral y, lógicamente, cuando no existe mejoría o hay empeoramiento de la situación clínica con las terapéuticas convencionales.

El pronóstico para estas pacientes que necesitan cirugía, hoy día es esperanzador y se obtienen resultados excelentes, siendo la única posibilidad que tienen para sobrevivir, cuando la terapia intensiva no ha podido ofrecerles la mejoría habitual y esperada.

Como se ha visto, atender y salvar a la madre y al feto, que presentan una estenosis mitral grave y necesitan los servicios de los cuidados intensivos, requiere atención multidisciplinaria integrada, de calidad y con óptimos recursos tecnológicos, para lograr el fin supremo de la atención a la materna crítica, salvar a la madre como concepto básico, así como al producto de su concepción como resultado secundario, pero no menos importante.

Bibliografía

- AC/AHA (2006). Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. Executive Summary *Circulation*, 114:450-527.
- Acho-Mego, S. C., y Paredes-Salas, J. R. (2011). Consideraciones sobre cardiopatía adquirida y gestación. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 57(3): 192-197. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v57n3/a09v57n3.pdf>
- Alvarado Bestene, R. (2009). Mantenimiento de la salud de la mujer embarazada. *Universitas Médica*, 50(2). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/2310/231018809009.pdf>
- Argüelles, J. R. (2013). Comisurotomía mitral durante el embarazo. Un caso clínico. *Ginecol Obstet Mex*, 81, 360-363. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2013/gom136l.pdf>
- Bagattin, D., Goyeneche, R., y Abud, A. (2005). Fibrilación auricular y embarazo. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 34(2): 259-64. Recuperado de: http://ns2.cursosvirtuales.com.ar/1/revista/05v34n2/com_brev/comuni01/bagattin.pdf
- Balverde Fazzio, M. (2000). Manejo anestesiológico de las pacientes embarazadas portadoras de valvulopatía mitral: Trabajo de parto y cesárea. *Anestesia Analgesia Reanimación*, 16(1): 28-33. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/aar/v16n1/4-balv-tc.pdf>
- Bhatla, N., et al. (2003). Cardiac disease in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 82(2): 153-159. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292\(03\)00159-0/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292(03)00159-0/full)
- Bichara, V. M., Michelena, H. I., Topilsky, Y., Suri, R., y Enriquez-Sarano, M. (2009). Manejo contemporáneo de la insuficiencia mitral severa. *Insuficiencia Cardíaca*, 4(3): 114-122. Recuperado de: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v4n3/v4n3a04.pdf>
- Bonow, R. O., et al. (2008). 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(13), e1-e142. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S0735109708018330/1-s2.0-S0735109708018330-main.pdf?_tid=b1694f00-5764-11e7-936d-00000aa-b0f01&acdnat=1498147744_77a84f54e65f5a0b8436da9698b26f36

- Carabello, B. (2008). Valvular heart disease. *En: Goldman, L. & Schafer, A. (eds.) Cecil and Goldman Internal Medicine.* (23ra ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Carapetis, J., Brown, A., and Walsh, W. (2006). *Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia: An evidence-based review.* National Heart Foundation of Australia.
- Care, A. C. (2011). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*, 32(14):317-319. Recuperado de: <http://gemoq.ca/wp-content/uploads/2011/09/Directives-europ%C3%A9ennes-maladies-cardiaques-et-grossesse.pdf>
- Castillo, C., y Limas, M. (1998). Anestesia en la cardiópata embarazada. *Actas Peruanas de Anestesiología*, 11(1): 27-33. Recuperado de: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=670807&indexSearch=ID>
- Chan WS. (1999) What is the optimal management of pregnant women with valvular heart disease in pregnancy?. *Haemostasis*, 29 Suppl S1:105-6.
- De Souza, J. A., et al. (2001). Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(3): 900-903. Recuperado de: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/37/3/900.full.pdf?download=true>
- Duvan, I., Sungur, Ü. P., Onuk, B.E., Ateş, M. Ş., Karacan, I. S., Kurtoğlu, M. (2016). Emergency Redo Mitral Valve Replacement Immediately after Caesarean Section. *J Tehran Heart Cent*, 11(2):85-87.
- Echarte-Martínez, J., Valiente-Mustelier, J., Román-Rubio, P. y Moreno-Martínez, F. (2010). Valvuloplastia mitral percutánea en Estenosis Mitral: resultados a largo plazo. *CorSalud*, 2(2): 1-2. Recuperado de: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2010/v2n2a10/valvuloplastia.pdf>
- Elkayam, U. and Bitar, F. (2005). Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3): 403-410. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S0735109705010193/1-s2.0-S0735109705010193-main.pdf?_tid=c1f20876-576e-11e7-be27-00000aab0f02&acdnat=1498152067_085b9b0cc999a3eae989a9e9e94b75c5
- Enriquez-Sarano, M. and Frye, R. (2007). Mitral Valve Diseases. *En Willerson, J., Wellens, H., Cohn, J. & Holmes, D. (eds.) Cardiovascular Medicine.* (397-430). 3ra ed. Houston: Springer.
- Fawzy, M., et al. (2001). Long-Term outcome of mitral balloon valvotomy in pregnant women. *The Journal of Heart Valve Disease*, 10(2), 153-157. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/11297200>
- Fayad Saeta, Y., López Barroso, R., Erasto, L. S., y San Pedro López, M. I. (2009). Cardiopatía y embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 35(4): 30-40. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v35n4/gin05409.pdf>
- Fayad Saeta, Y., López Barroso, R., López, S., Márquez, M., and Capote, E. Materna crítica durante el período 2004-2008. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 3(5): 4. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v35n4/gin03409.pdf>
- French, K. A., Poppas, A. (2018) Rheumatic Heart Disease in Pregnancy: Global Challenges and Clear Opportunities. *Circulation*, 20;137(8):817-819. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033465.
- Fuster, V., Rourke, R., Poole-Wilson, P., and Walsh, R. (2008). Mitral Valve Stenosis. *En Hurst, J. W., Fuster, V., Walsh, R. A. & Harrington, R. A. (eds.) Hurst's the Heart.* 12da ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical.
- Gamra, H., et al. (2006). Long term outcome of balloon mitral commissurotomy during pregnancy: a prospective physical and mental evaluation of babies. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2(3): 302-309. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/19755305>
- García Puente, R. (2009). Endocarditis infecciosa. *En: Caballero López, A. (ed.) Terapia Intensiva (1400-23).* La Habana: CIMED.
- Gomar, C., and Errando, C. L. (2005). Neuroaxial anaesthesia in obstetrical patients with cardiac disease. *Current Opinion in Anesthesiology*, 18(5): 507-512. Recuperado de: http://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2005/10000/Neuroaxial_anaesthesia_in_obstetrical_patients.10.aspx
- Gómez Flores, J. R. y Márquez, M. F. (2007). Arritmias en el embarazo: ¿Cómo y cuándo tratar? *Archivos de cardiología de México*, 77(2):24-31. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v77s2/v77s2a5.pdf>
- Gómez Sosa, E. (2000). Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 26(2): 99-114. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v26n2/gin06200.pdf>
- Hameed, A., et al. (2005). Left atrial thrombosis in pregnant women with mitral stenosis and sinus rhythm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(2): 501-504. Recuperado de: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(05\)00104-3/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(05)00104-3/pdf)

- Hemlata Goyal, P., Tewari, S., Chatterjee, A. (2017). Anaesthetic Considerations for Balloon Mitral Valvuloplasty in Pregnant Patient with Severe Mitral Stenosis: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*, 11(9):UD01-UD03. doi: 10.7860/JCDR/2017/28379.10579.
- Jiménez Cotes, E., Zapata-Cárdenas, A. (2013). Enfermedad valvular mitral y embarazo: una amenaza latente. *Medicina U.P.B.*, 32(1):37-43.
- Joshi, H. S., Deshmukh, J. K., Prajapati, J. S., Sahoo, S. S., Vyas, P. M., Patel, I. V. (2015). Study of Effectiveness and Safety of Percutaneous Balloon Mitral Valvulotomy for Treatment of Pregnant Patients with Severe Mitral Stenosis. *J Clin Diagn Res*, 9(12):OC14-7. doi: 10.7860/JCDR/2015/14765.6923
- Kapoor, D., Choudhary, F., Smith, W.H., Wallace, S. (2015). Percutaneous mitral commissurotomy during pregnancy: A report of two cases performed in a United Kingdom tertiary centre and a review of the literature. *Obstet Med*, 8(4):195-9. doi: 10.1177/1753495X15600571.
- Kela, M., Buddhi, M. (2017). Combined mitral and aortic stenosis in parturient: Anesthesia management for labor and delivery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 33(1):114-116. doi: 10.4103/0970-9185.168169.
- Langesaeter, E., Dragsund, M., and Rosseland, L. (2010). Regional anaesthesia for a Caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(1): 46-54. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.2009.02080.x/pdf>
- López, H. C., Aguilar, H. E. C. y Aguilar, F. D. C. (2006). Cardiopatía y embarazo. *Ginecología y Obstetricia Mexicana*, 74: 153-7. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2006/gom063e.pdf>
- Madazli, R., Şal, V., Çift, T., Guralp, O. and Goymen, A. (2010). Pregnancy outcomes in women with heart disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(1): 29. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00404-009-1050-z.pdf>
- Maganti, K., Rigolin, V. H., Sarano, M. E. and Bonow, R. O. (2010). Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(5): 483-500. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025619611603376.pdf?locale=es_ES
- Malhotra, M., Sharma, J., Tripathii, R., Arora, P. and Arora, R. (2004). Maternal and fetal outcome in valvular heart disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 84(1): 11-16. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292\(03\)00317-5/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292(03)00317-5/pdf)
- Manzur, F. y Olivo, C. (2005). Indicaciones básicas para la realización de ecocardiografía-Doppler-color. *Revista Colombiana de Cardiología*, 12(1): 11-19. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v12n1/v12n1a2.pdf>
- Maqueda, I. G., Romero, E. A., Recasens, J. D., De Vinuesa, P. G. G., Moll, M. G., et al. (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la gestante con cardiopatía. *Revista Española de Cardiología*, 53(11): 1474-1495. Recuperado de: <http://www.revespcardiol.org/en/articulo-no-disponible/articulo/000000000/>
- Marron Peña, M. (1997). Manejo anestésico de la cardiópata embarazada. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 20(4): 205-12. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-1997/cma974j.pdf>
- Minsap (2010). Consenso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Minsap.
- Monsalve, G. A., et al. (2010). Paciente embarazada con enfermedad cardiaca. Manejo periparto basado en la estratificación del riesgo. Serie de casos 2005-2009. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 38(3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/1951/195120019008.pdf>
- Múnera, A. G. (2010). Enfoque de la paciente embarazada con enfermedad valvular cardiaca. *Revista Médica*, 18(1): 44-57. Recuperado de: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1290>
- Nanda, S., Nelson-Piercy, C. and Mackillop, L. (2012). Cardiac disease in pregnancy. *Clinical Medicine*, 12(6): 553-60.
- National Heart Foundation of Australia (NHFA) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). (2006). Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia an evidence-based review. Quick Reference Guide for Health Professionals.
- NICE (2008). Short Clinical Guidelines Technical Team. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nunes, M. C., Nascimento, B. R., Lodi-Junqueira, L., Tan, T. C., Athayde, G. R., Hung, J. (2016). Update on percutaneous mitral commissurotomy. *Heart*, 102(7):500-7. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308091.
- Osenes Reynoso, R., Alsina Vázquez, J., Fernández Pérez, M., Luna Alonso, M. C. (2012). Incidencia de cardiopatías durante el embarazo en la provincia de Villa Clara. *Cor Salud*, 4(3):174-179.

- Palacios, S., Pérez, O., Pino, J., Carrasco, G., Fasce, E., et al. (2006). Función de los músculos inspiratorios, parámetros hemodinámicos y disnea en pacientes con estenosis mitral. *Revista Médica de Chile*, 134(5): 556-564. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v134n5/art03.pdf>
- Parikh, S., and O'gara, P. (2008). Valvular Heart Disease. En: Irwin, R. & Rippe, J. (eds.) *Intensive Care Medicine*. (Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins.
- Pérez Ramírez, M., Estévez Muguercia, R., Abad Loyola, P. L. and Pérez Ramírez, R. (1999). Comportamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 25(1): 39-44. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v25n1/gin08199.pdf>
- Rathakrisnnan, S. S., Ramasamy, R., Kaliappan, T., Gopalan, R., Palanimuthu, R., Anandhan, P. (2017). Immediate Outcome of Balloon Mitral Valvuloplasty with JOMIVA Balloon during Pregnancy. *J Clin Diagn Res*, 11(2):OC18-OC20. doi: 10.7860/JCDR/2017/24234.9345.
- Reimold, S. C. and Rutherford, J. D. (2003). Valvular heart disease in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 349(1): 52-59. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp021265>
- Reinoso, R. O., Vázquez, J. A., Pérez, M. M. F. and Alonso, M. C. L. (2012). Incidencia de cardiopatías durante el embarazo en la provincia de Villa Clara. *Cor Salud*, 4(3): 174. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/corsalud/cor-2012/cor123e.pdf>
- Rodríguez Moreno, C., et al. (2002). Utilización de betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Anales de Medicina Interna*, 19(7): 50-56. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n7/revision.pdf>
- Rubio, P., Torga, E., García, E. y García, S. H. (2009). Cardioversión eléctrica durante el embarazo. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Urgencias*, 8(2): Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mie/vol8_2_09/mie09209.pdf
- Rutherford, J. D. (2012). Heart failure in pregnancy. *Current Heart Failure reports*, 9(4): 277-281. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11897-012-0105-9.pdf>
- Salinas, H., Naranjo, B., Retamales, B., Adauy, A. y Lara, C. (2006). Anticoagulación y embarazo. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 71(6): 432-436. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v71n6/art11.pdf>
- Sawhney, H., Aggarwal, N., Suri, V., Vasishta, K., Sharma, Y., et al. (2003). Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 80(1): 9-14. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020729202000292>
- Silversides, C. K., Colman, J. M., Sermer, M., and Siu, S. C. (2003). Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *The American Journal of Cardiology*, 91(11): 1382-1385.
- Sneha, B. (2010). Pregnancy with heart disease: what to give and not to give. *GMJ*, 65(2): 104-108.
- Soto Pérez, D. C. E. (2007). Una mirada a la historia de la cardiología. *Elementos* 65(-): 13-20.
- Stout, K. and Otto, C. (2007). Pregnancy in women with valvular disease. *Heart*, 93552-558. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955531/pdf/552.pdf>
- Toirac Lamarque, A., Pascual López, L., y Blanco Román, G. (2012). La gestación en la cardiópata. Parte I. Caracterización clínica y epidemiológica: aspectos básicos. *MEDISAN*, 16(8): 3-11.
- Tsiaras, S., and Poppas, A. (2009). Mitral valve disease in pregnancy: outcomes and management. *Obstetric Medicine*, 2(1): 6-10. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1258/om.2008.080002>
- Uretsky, S., et al. (2013). A novel technique to quantify the instantaneous mitral regurgitant rate. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(1): 74. Recuperado de: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1532-429X-15-74?site=jcmr-online.biomedcentral.com>
- Uygun, B., Pusuroglu, H., Yildirim, A. (2017). Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty in a Pregnant Patient Under Guidance of Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography and Right Atrial Mapping, without Using Fluoroscopy. *J Heart Valve Dis*, 26(2):237-239.
- Vahanian, A., et al. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 33(19): 2451-2496. Recuperado de: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/33/19/10.1093_eurheartj_ehs109/1/ehs109.pdf?Expires=1498595860&Signature=XKQCMoLUeSt8V6iV1WpSvK4ahgxpPC8OfdSEs~skNpl2QmKk-q8yNef~vUWfGgs9dpn1lwWkl4w1yhMmm8gKojERCRjtt2zmEQqh~y6jvr57T0Jd7sDgdVlr9ZgB9FhyIAn-YBBdFX-eOMrVGJfKb-AMf-i3DMlzzWn8i~Now5KR-7p0nv~Sw8FLyY-Rhv-9ruRye6WTkaP72Ls4kASy-GORyylmE2e6vAw9NywXwU75eQCrnXndXCfaUzPiQ6DZUL5Pk1khwJbp2X31dz5~v3b741Zfj8hNva-Z3e-64ABSGd6bPrJlXlDSC5uD35goV2IUCFCGQHPzu7Nk9CeQ__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q

- Valladares Carvajal, F. D. J., Sarría Bernia, S. y Rodríguez González, C. (2011). Cardiopatías y embarazo. *Revista Finlay*, 1(1): 33-36. Recuperado de: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/23/1190>
- Vanegas, E. y Urrea, J. K. (2009). El embarazo en la mujer con enfermedad cardiaca congénita: enfoque para el cardiólogo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 16(4): 170-177. Recuperado de: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39406016/Enfermedad_congenita_cardiaca_en_la_embarazada.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498506543&Signature=abUiEtZHXiJe85uf8w4nXE5aZy4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DEl_embarazo_en_la_mujer_con_enfermedad_c.pdf
- Van Hagen, I. M., Thorne, S. A., Taha, N., Youssef, G., Elnagar, A., Gabriel, H., ElRakshy, Y., Lung, B., Johnson, M. R., Hall, R., Roos-Hesselink, J. W., (2018). Investigators and EORP Team. Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatic Mitral Valve Disease: Results From the Registry of Pregnancy and cardiac disease. *Circulation*, 137(8):806-816. doi:10.1161/AHA.117.032561.
- Velásquez, J. E., Duque, M. y Sánchez, J. (2008). Enfermedad valvular y embarazo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 15(5): 231-242. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v15n5/v15n5a5.pdf>
- Warnes, C. (2007). Rheumatic and acquired valvular heart disease. *Libby: Braunwald's heart disease: a textbook of Cardiovascular Medicine*. 8va ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Watkins, D. A., et al. (2012). The burden of antenatal heart disease in South Africa: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12(1): 23. Recuperado de: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2261-12-23?site=bmccardiovascdisord.biomedcentral.com>
- Weber, R. W., et al. (2013). Foetal echocardiographic assessment of borderline small left ventricles can predict the need for postnatal intervention. *Cardiology in the Young*, 23(1): 99-107. Recuperado de: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/foetal-echocardiographic-assessment-of-borderline-small-left-ventricles-can-predict-the-need-for-postnatal-intervention/D355AB05FBCA545E4B97BC9CFDB844EB>
- Zairi, I., Mzoughi, K., Mroua, F., Ben Moussa, F., Amri, I., Kammoun, S., Fennira, S., Kraiem, S. (2018). Results of percutaneous mitral balloon commissurotomy in pregnant women about 12 cases. *Ann Cardiol Angiol (Paris)*, 67(1):18-24. doi: 10.1016/j.ancard.2016.10.010.

MIOCARDIOPATÍA EN EL PERIPARTO

Dr. Moisés Aramís Santos Peña

La miocardiopatía periparto es una afección poco frecuente, aunque presenta una letalidad elevada; según múltiples reportes internacionales describen que esta se incrementa cuando el diagnóstico ocurre de forma tardía y las medidas terapéuticas no se aplican temprano.

En la literatura médica, las primeras descripciones de la entidad se realizaron en 1870, cuando Virchow y Porack describieron un proceso de degeneración miocárdica en mujeres que fallecieron durante el puerperio. La verdadera observación se describió en 1937, al relacionarse la posible causa de la falla cardíaca en las pacientes embarazadas al final de la gestación o en el puerperio con una cardiopatía dilatada, diferente de la cardiopatía originada por el estrés del embarazo. Desde entonces, se reconoce a la miocardiopatía periparto como una entidad distinta del resto de las cardiomiopatías.

La insuficiencia cardíaca durante el embarazo se conoce desde 1849, pero en el siglo pasado, en 1971, Demakis et al. reportaron la evolución clínica de 27 pacientes que consultaron durante el puerperio con cardiomegalia, alteraciones electrocardiográficas e insuficiencia cardíaca congestiva, y denominaron miocardiopatía periparto a este síndrome.

La Sociedad Europea de Cardiología definió recientemente la miocardiopatía periparto como una forma de miocardiopatía dilatada que se manifiesta con signos de insuficiencia cardíaca, por lo cual se considera una entidad nosológica poco común en la que se diagnostica un “corazón débil” en el transcurso del último mes del embarazo o en los cinco primeros meses después del parto.

En los EE. UU. se reporta su frecuencia de uno en 2289 recién nacidos vivos y parece ser más común en las descendientes de africanos. Las tasas varían según las poblaciones. Otros autores norteamericanos reportan que la incidencia de miocardiopatía periparto complicada se ha presentado en uno de cada 1300 a 4000 partos. La incidencia más elevada reportada en la literatura, por motivos que se desconocen, ha ocurrido en Haití, con un caso cada 300 recién nacidos vivos.

Se considera que la verdadera incidencia de la miocardiopatía periparto es difícil de estimar y los valores publicados en la literatura médica presentan una variabilidad elevada, aunque se puede estimar que podría estar entre 1/3000 y 1/4000 nacimientos. Puede presentarse en mujeres con edad fértil de cualquier edad, pero es más común después de los 30 años.

Concepto

La miocardiopatía periparto es una forma de miocardiopatía dilatada que se manifiesta con signos de insuficiencia cardíaca en el último mes del embarazo o dentro de los cinco meses posparto, sin una causa identificable, y en pacientes sin enfermedad cardíaca previa conocida.

Factores de riesgo

Entre otros factores de riesgo que se han identificado en esta afección se han reconocido:

- Edad mayor que 30 años.
- Las féminas de piel negra.
- La obesidad.
- La desnutrición.
- El alcoholismo.
- El tabaquismo.
- Los antecedentes patológicos personales de padecer miocarditis.
- Los antecedentes familiares de miocardiopatía periparto.
- Los embarazos múltiples.
- Padecer durante la gestación de enfermedad hipertensiva del embarazo.
- La preeclampsia-eclampsia.

Etiología

La etiología de la miocardiopatía periparto es aún desconocida, considerada una forma de enfermedad miocárdica idiopática asociada al embarazo.

Varios investigadores han defendido diversas hipótesis sobre los mecanismos causales de esta afección, que algunos de ellos se relacionan a continuación:

- Inadecuada adaptación del corazón al estrés hemodinámico del embarazo, condicionado por factores nutricionales endocrinos.
- Miocarditis: en la biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho en pacientes con miocardiopatía periparto se ha encontrado miocarditis con infiltrado linfocítico denso y edema, necrosis y fibrosis de los miocitos. La frecuencia de miocarditis en pacientes con miocardiopatía periparto se ha reportado entre el 8,8 y el 78 % según algunos estudios realizados, pero su presencia no pronostica la evolución de la enfermedad.
- Infecciones virales cardiotrópicas: tras una infección viral, se puede producir una respuesta inmunológica patológica contra las proteínas tisulares cardíacas del sujeto infectado, que lleva a disfunción ventricular.
- Quimerismo: en el fenómeno llamado quimerismo, células del feto se trasladan a la madre (o viceversa) y a veces provocan una respuesta inmunológica. Una revisión bibliográfica mostró que el suero de pacientes con miocardiopatía periparto contenía títulos altos de autoanticuerpos, casi todos contra el tejido cardíaco normal, que están ausentes en el suero de pacientes con miocardiopatía idiopática.

- Apoptosis e inflamación: en la insuficiencia cardíaca se produce apoptosis (muerte celular programada) de los miocitos cardíacos, que puede contribuir a la disfunción miocárdica progresiva.
- Respuesta hemodinámica anormal: durante el embarazo, la volemia y el gasto cardíaco aumentan. La poscarga disminuye debido a la relajación del músculo liso vascular. Este aumento de la volemia y del gasto cardíaco causa hipertrofia transitoria y reversible del ventrículo izquierdo para satisfacer las necesidades de la madre y el feto. El gasto cardíaco alcanza su máximo alrededor de las 20 semanas de embarazo. La disfunción transitoria del ventrículo izquierdo durante el tercer trimestre y el posparto temprano se normaliza una vez que el gasto cardíaco disminuye.
- Otros factores posibles: como otros factores causales se han considerado: prolactina, relaxina, complejos inmunológicos, óxido nítrico, células dendríticas inmaduras, distrofina cardíaca y receptores tipo peaje (*toll-like*).

Cuadro clínico

Los primeros síntomas que manifiestan las pacientes son “fatigas”, palpitaciones, nicturia, disnea (más manifiesta al realizar actividades o al acostarse) y aumento de volumen en los miembros inferiores.

Al examen físico se encuentran las venas del cuello distendidas. En el aparato respiratorio se constata polipnea, presencia de crepitantes en ambos campos pulmonares. En el aparato cardiovascular aparecen ruidos cardíacos taquicárdicos y pueden auscultarse “ruidos cardíacos anormales”, tensión arterial con tendencia a la hipotensión; es común que aparezca hipotensión postural. Es posible confirmar hipoperfusión periférica al corroborarse un llenado capilar lento. Los fenómenos tromboembólicos pueden ser frecuentes.

Patogenia

La patogenia no es bien conocida. La miocardiopatía periparto se presenta cuando existe daño al corazón. Como resultado, el músculo cardíaco se debilita y no logra bombear sangre de manera eficiente. La disminución de la función cardíaca afecta los pulmones, el hígado y otros sistemas vitales.

Durante la gestación normal ocurren cambios hormonales, se establece la circulación uteroplacentaria, se incrementa el volumen plasmático, disminuyen las resistencias vasculares periféricas y suceden modificaciones que favorecen la hipercoagulabilidad. Todo ello posibilita la aparición de semiología cardiovascular, lo cual hace que el diagnóstico diferencial con la existencia de cardiopatía subyacente sea, a su vez, fundamental y complejo. Además, estos cambios fisiológicos aumentan el riesgo de complicaciones materno-fetales en las mujeres con cardiopatía. Se considera que la cardiopatía en el embarazo es la primera causa de morbilidad materna de causa no obstétrica.

Las cardiopatías reumáticas y congénitas son, hoy día, las más frecuentes en la mujer embarazada, seguidas por la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y las arritmias. En general, la enfermedad cardíaca tiende a empeorar con el tiempo, por lo que las mujeres con cualquier tipo de cardiopatía que deseen tener niños deberían hacerlo lo antes posible. La mayoría de las pacientes con cardiopatía no tienen problemas para llevar a término un embarazo. Las excepciones

a esta regla son las pacientes con grado funcional III-IV, que manifiestan severo compromiso de la función cardíaca, la hipertensión pulmonar de cualquier origen, las cardiopatías congénitas con cianosis y grado funcional III-IV, el síndrome de Marfan, las lesiones obstructivas izquierdas graves (sintomáticas o asintomáticas) con datos de disfunción sistólica, las portadoras de válvulas cardíacas artificiales y las mujeres con antecedentes de miocardiopatía asociada al embarazo, en las cuales debe desaconsejarse el embarazo o, en caso de suceder, puede recomendarse su interrupción asumiendo los problemas éticos que se generan a la embarazada y al médico.

Las cardiopatías más graves implican elevada incidencia de aborto espontáneo, y en las cardiopatías congénitas debe valorarse el riesgo asociado de herencia. La intervención médica debe iniciarse de forma precoz, antes de la concepción, incluyendo la información con respecto a las posibles repercusiones sobre la cardiopatía materna y el feto.

Diagnóstico

El diagnóstico de la miocardiopatía periparto se basa en los criterios propuestos por Demakis y colaboradores, actualizados en 1997 por los participantes del National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Asimismo, se entiende por miocardiopatía periparto el desarrollo de un cuadro de insuficiencia cardíaca durante el último mes del embarazo o en los primeros cinco meses de puerperio sin una causa identificable ni enfermedad cardíaca conocida antes del último mes de embarazo. La ecocardiografía es una herramienta fundamental para establecer el diagnóstico, y es requisito indispensable la demostración de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Cuando la mujer embarazada llega a la consulta con signos de insuficiencia cardíaca, es importante pensar en miocardiopatía del periparto, porque el diagnóstico temprano permite iniciar el tratamiento adecuado.

Los criterios diagnósticos que se relacionan a continuación, deben cumplirse todos en la paciente con sospecha de miocardiopatía periparto:

- Insuficiencia cardíaca sin causa identificable que aparece en el último mes del embarazo o dentro de los 5 meses posparto.
- Ausencia de cardiopatía antes del último mes del embarazo.
- Fracción de eyección menor que el 45 % o la combinación de una fracción de acortamiento en modo M menor que el 30 % y un diámetro de fin de diástole mayor que 2,7 cm/m².
- Síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea, mareos, edema pedio y ortopnea pueden aparecer hasta en embarazos normales, por lo tanto, la mujer embarazada con miocardiopatía periparto puede creer que sus síntomas son normales. Sin embargo, se debe investigar si de pronto aparecen edema y otros síntomas de insuficiencia cardíaca en un embarazo, por lo demás normal (Véase figs 123.1-123.4).
- Tromboembolia: puede ser la manifestación inicial de la miocardiopatía periparto, así como la hemoptisis y el dolor pleurítico, los síntomas iniciales de la embolia pulmonar.
- Arritmias cardíacas y paro cardíaco súbito pueden ser también manifestaciones de miocardiopatía periparto.
- Una forma latente de miocardiopatía periparto sin sintomatología significativa también se ha comunicado.
- La preeclampsia se debe excluir mediante la anamnesis y el examen físico, ya que su tratamiento es diferente. La preeclampsia aparece después de las 20 semanas de gestación y sus signos principales son hipertensión arterial y proteinuria.

El diagnóstico tardío se puede asociar con mayores tasas de enfermedad y muerte, por ello, los médicos deben considerar la miocardiopatía periparto en toda paciente con síntomas inexplicados en el periparto. Aunque puede ser difícil diferenciar entre los síntomas de insuficiencia cardíaca y los del embarazo avanzado, un grado elevado de sospecha puede ser útil.

Para el diagnóstico se deben excluir otras causas de miocardiopatía y confirmar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía. Las recomendaciones recientes no aconsejan la biopsia endocárdica.

- Resonancia magnética nuclear cardíaca: la imagen por resonancia magnética puede ser una herramienta complementaria para diagnosticar la miocardiopatía periparto. Además, el realce tardío con gadolinio puede contribuir a diferenciar el tipo de necrosis de los miocitos, miocarditis vs. isquemia.

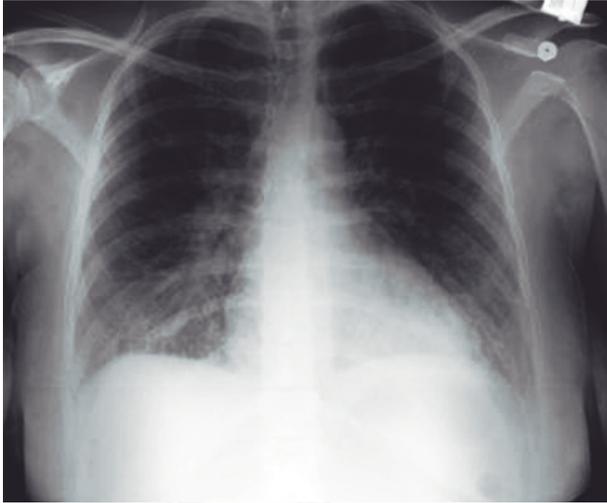


Fig. 123.1. Edema pulmonar cardiogénico en preeclampsia con miocardiopatía periparto.



Fig. 123.2. Edema pulmonar no cardiogénico en preeclampsia con miocardiopatía periparto.

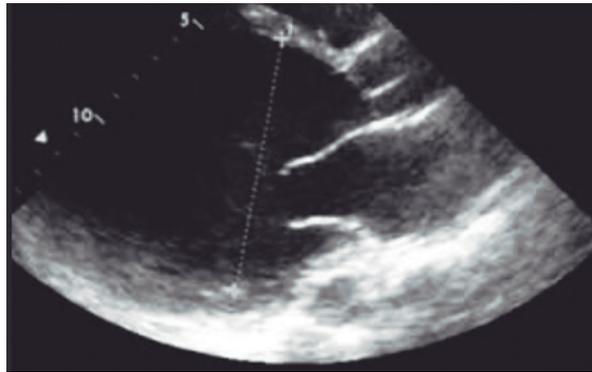


Fig. 123.3. Ecocardiograma de miocardiopatía periparto. Dilatación significativa del ventrículo izquierdo con buena apertura de la mitral.

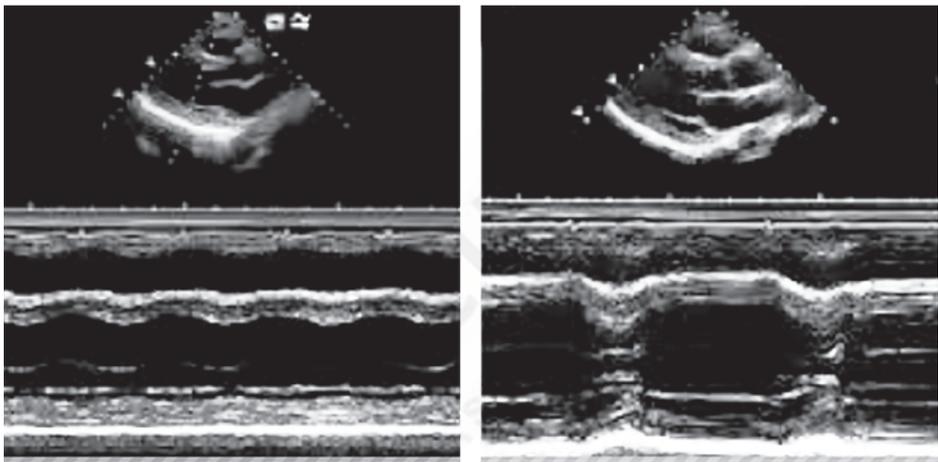


Fig. 123.4. Ecocardiografía de la miocardiopatía periparto.

Complicaciones

- Arritmias cardiacas, que pueden ser graves.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Embolia pulmonar.

Pronóstico

Existen varios pronósticos posibles en la miocardiopatía periparto. Algunas mujeres permanecen estables durante largos periodos, mientras que otras empeoran lentamente; otras lo hacen muy rápido, y pueden ser candidatas para un trasplante de corazón. La tasa de mortalidad oscila entre el 25 y el 50 %.

El pronóstico es bueno en aquellas mujeres cuyo corazón vuelve al tamaño normal después de que el bebé nace. Si el corazón permanece agrandado, los futuros embarazos pueden provocar insuficiencia cardíaca. No se sabe cómo predecir quién se recuperará y quién padecerá insuficiencia cardíaca grave.

Las mujeres que desarrollan miocardiopatía periparto están en alto riesgo de presentar la misma afección con los embarazos futuros, y deben abordar el tema del uso de anticonceptivos con su médico.

Prevención

Se aconseja consumir una dieta nutritiva y bien balanceada, insistir en el ejercicio físico, evitar el cigarrillo y el alcohol. Es posible que se aconseje evitar nuevos embarazos, si ha presentado insuficiencia cardíaca durante un embarazo anterior.

Tratamiento

Se hace referencia al tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el embarazo; al considerar pruebas o tratamientos durante el embarazo, es necesario tener en cuenta el bienestar del feto junto con el de la madre. Es esencial que el tratamiento sea aplicado por un equipo integrado por obstetra, especialista en medicina fetal e intensivista, además, con monitoreo cardíaco fetal.

La hospitalización de la mujer puede ser necesaria hasta que los síntomas agudos disminuyan. Se recomienda una dieta baja en sal y, en algunos casos, se pueden restringir los líquidos. Las actividades, incluyendo la lactancia materna, pueden limitarse cuando se desarrollan los síntomas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) están contraindicados en el embarazo porque suelen causar malformaciones congénitas, aunque son los tratamientos principales para mujeres en el posparto que sufren insuficiencia cardíaca. Los efectos teratógenos se producen especialmente en el segundo y tercer trimestres, con fetopatía caracterizada por hipotensión fetal, oligohidramnios-anuria y displasia tubular renal. Sin embargo, un estudio reciente sugirió que hay riesgo de malformaciones aun después de la exposición a los IECA en el primer trimestre.

La digoxina, los betabloqueadores, los diuréticos del asa y los fármacos que reducen la poscarga, como la hidralazina y los nitratos, son seguros y constituyen el principal tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el embarazo.

Los betabloqueadores son eficaces para pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no han sido probados en la miocardiopatía periparto; no obstante, se emplean hace tiempo para mujeres embarazadas con hipertensión, sin efectos adversos sobre el feto.

Tratamiento posparto de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento es idéntico al de las mujeres no embarazadas con miocardiopatía dilatada: IECA y BRA. La dosis es la mitad de la dosis antihipertensiva máxima.

Los diuréticos se administran para aliviar los síntomas. La espirolactona se emplea en pacientes con síntomas y la dosis es de 25 mg/día después de aumentar al máximo la dosis de los demás fármacos. La dosis de digoxina es la menor dosis diaria con la cual se obtenga un nivel de digoxina sérica detectable, que se debe mantener por debajo de 1,0 ng/mL. Los diuréticos parenterales de acción se administrarán según las necesidades.

Los betabloqueadores se recomiendan para la miocardiopatía periparto, ya que mejoran los síntomas, la fracción de eyección y la supervivencia. Los betabloqueadores no selectivos (como el carvedilol) y los selectivos (como el succinato de metoprolol) mostraron resultados favorables. La dosis de carvedilol es 25 mg dos veces al día (50 mg dos veces al día para pacientes con más peso) o de succinato de metoprolol 100 mg una vez al día.

Tratamiento anticoagulante

Durante el embarazo hay concentraciones elevadas de los factores de coagulación II, VII, VIII y X, y de fibrinógeno, lo que aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este riesgo puede persistir hasta 6 semanas después del parto. Se informaron casos de trombosis arterial, venosa y cardíaca en mujeres con miocardiopatía periparto, que pueden estar relacionados con el grado de agrandamiento de las cámaras cardíacas, la disfunción sistólica y la fibrilación auricular.

Las pacientes con indicios de embolia sistémica, con disfunción grave del ventrículo izquierdo o trombosis cardíaca comprobada, deben recibir anticoagulación hasta que se compruebe la función ventricular normal.

La warfarina puede causar hemorragia cerebral espontánea en el feto en el segundo y tercer trimestres, por ello está contraindicada durante el embarazo. No obstante, las recomendaciones del American College of Cardiology y de la American Heart Association para el tratamiento de enfermedades valvulares expresan que:

“la warfarina probablemente es segura durante las primeras 6 semanas de gestación, pero hay riesgo de embriopatía si se administra entre las 6 y 12 semanas de gestación”.

Durante el embarazo se puede emplear heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Si por alguna razón fuera necesario administrar warfarina, se debe efectuar una cesárea para disminuir el riesgo en el lactante.

Trasplante cardíaco. Las pacientes con insuficiencia cardíaca grave, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, necesitan trasplante cardíaco. Sin embargo, se dispone de menos de 3000 corazones para trasplante por año en todo el mundo, por lo tanto, se indican dispositivos de asistencia ventricular hasta poder efectuar este.

Se debe considerar la implantación de desfibrilador para las pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas.

Nuevos tratamientos

Pentoxifilina. Agregada al tratamiento tradicional en un pequeño estudio prospectivo: mejoró la evolución, la función del ventrículo izquierdo y los síntomas.

La inmunoglobulina intravenosa mejoró la fracción de eyección en varios estudios y también disminuyó notablemente los niveles de citocinas inflamatorias, como la tiorredoxina.

Tratamiento inmunodepresor. Su función aún no está totalmente demostrada, pero puede indicarse para pacientes con miocarditis comprobada.

Los investigadores hicieron hincapié en que se debe descartar la infección viral antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor, ya que este puede activar un virus latente, con el consiguiente deterioro de la función miocárdica.

Bromocriptina. Dado que los fármacos que inhiben la secreción de prolactina pueden representar un tratamiento novedoso para la miocardiopatía periparto, son necesarios estudios para confirmar su utilidad.

Otros tratamientos propuestos son los antagonistas de los canales de calcio, las estatinas, los anticuerpos monoclonales, el interferón beta, la inmunoadsorción, la aféresis terapéutica y la cardiomioplastia.

Duración del tratamiento. Las pacientes con miocardiopatía periparto que recuperan la función normal del ventrículo izquierdo en reposo o con dobutamina en dosis bajas, pueden ir disminuyendo el tratamiento para suspenderlo entre 6 y 12 meses.

Evolución natural

En un estudio de pacientes con diversos tipos de miocardiopatía, el pronóstico fue mucho mejor para aquellas con miocardiopatía periparto, que tuvieron una tasa de supervivencia del 94 % a los 5 años, según diversos autores.

Es posible que la función ventricular izquierda continúe recuperándose más allá de los 6 meses.

Factores pronósticos

Troponina T. Se observó una relación inversa entre la concentración sérica de troponina T cardiaca medida dos semanas después del inicio de la miocardiopatía periparto y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses de la enfermedad; pero la sensibilidad fue baja: la concentración de troponina T superior a 0,04 ng/mL pronosticó disfunción persistente del ventrículo izquierdo, con sensibilidad de solo el 55 % y especificidad del 91 %.

La duración del QRS de 120 ms o más, es un factor pronóstico de muerte.

Tamaño cardíaco y fracción de eyección. Los factores pronósticos de normalización de la función del ventrículo izquierdo fueron el diámetro inicial al final de la sístole del ventrículo izquierdo de 5,5 cm o menos y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor que el 27 % o el 30 %.

Otros factores en la evaluación inicial asociados con la falta de recuperación fueron el diámetro al final de la sístole del ventrículo izquierdo mayor que 5,6 cm, trombos en el ventrículo izquierdo y la piel negra.

Riesgo de recidiva. Aun después de la recuperación total de la función del ventrículo izquierdo, existe riesgo de recaída de la miocardiopatía periparto. Las pacientes que recuperan la función normal del ventrículo izquierdo y además la reserva contráctil de este es normal tras el desafío con dobutamina, pueden emprender otro embarazo, pero se les debe advertir acerca del riesgo de recidiva, aunque hayan recuperado totalmente la función del ventrículo izquierdo.

Las recomendaciones que aquí se proponen para nuevos embarazos, sobre la base de diversas investigaciones publicadas, son:

- Si la función del ventrículo izquierdo se recuperó totalmente, un nuevo embarazo no está contraindicado, pero la paciente debe saber que, aunque el riesgo es bajo, existe.
- Si la función del ventrículo izquierdo se recuperó parcialmente, se debe efectuar ecocardiograma al esfuerzo con dobutamina. Si la respuesta inotrópica del ventrículo izquierdo a la dobutamina es normal, se aconsejará a la paciente como se expresó antes; si la respuesta es anormal, el riesgo es moderado y no se recomienda el embarazo.
- Si la función del ventrículo izquierdo no se recuperó, el riesgo es alto y no se recomienda un nuevo embarazo.

Bibliografía

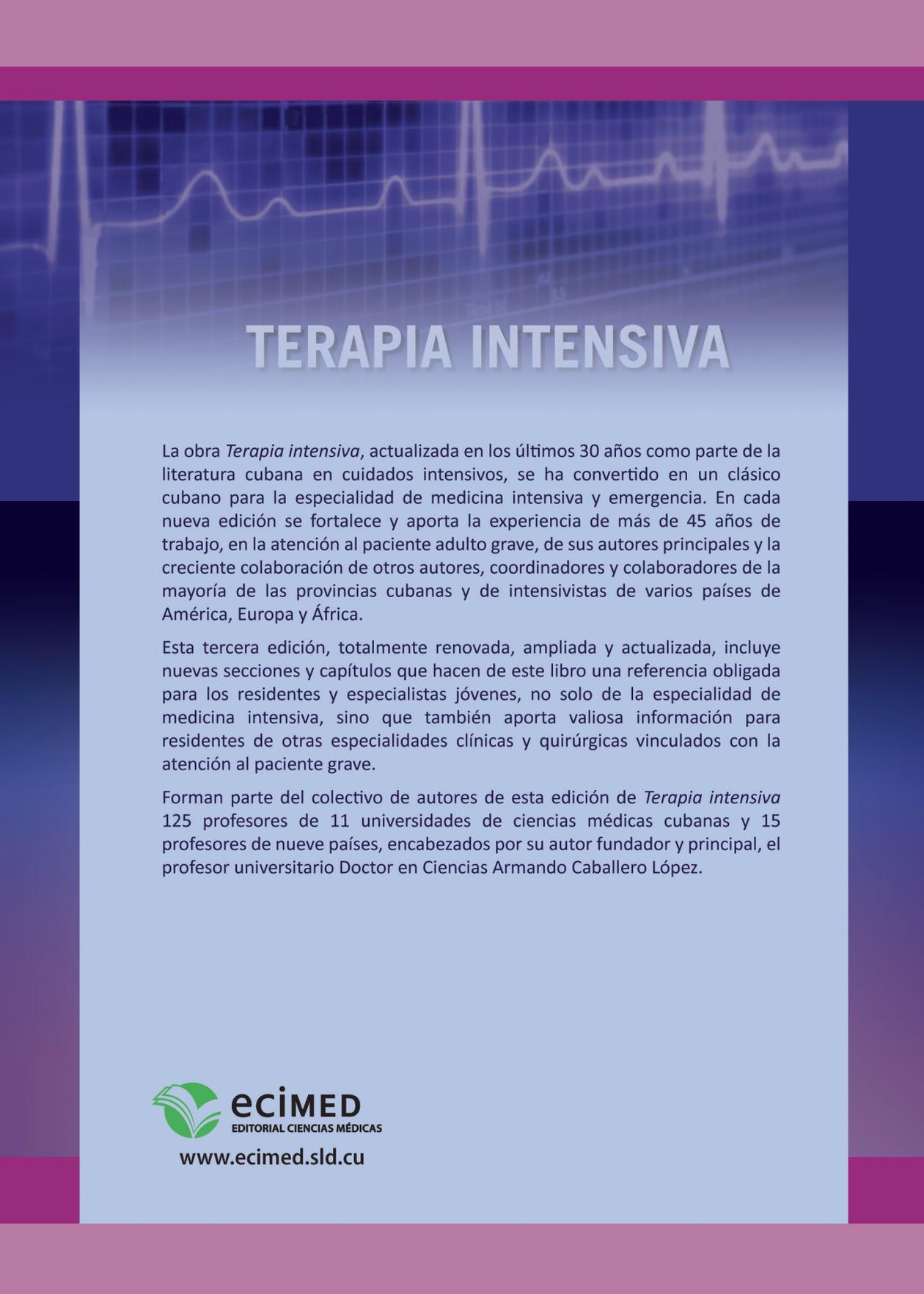
ACC/AHA. (1998). Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*, 32: 1486-1588.

- Anderson, R., and Fineron, P. (1994). Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 101(12), 1085-1088. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13589.x/pdf>
- Ansari, A. A., et al. (2002). Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 23(3), 301. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1385%2FCRIA1%3A23%3A3%3A301.pdf>
- Asterling, T. (1990). Safe conduct of pregnancy with rheumatic heart disease. En Qullican Ej, Z. F. (ed.) *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology*. (270-273). Filadelfia:WB Saunders Co.
- Bhargava, B., Agarwal, R., Yadav, R., Bahl, V. K. and Manchanda, S. C. (1998). Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 45(4): 422-425. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199812\)45:4%3C422::AID-CCD17%3E3.0.CO;2-Q/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0304(199812)45:4%3C422::AID-CCD17%3E3.0.CO;2-Q/pdf)
- Bhat, P., Kattakkayam Sr, T., Shah, R., Reddy, M. and Narayanan, G. (1986). Peripartur cardiomyopathy with biventricular thrombi presenting as acute saddle embolism a case report. *Indian Heart Journal*, 38(6): 486. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3447954>
- Bonow, R. O., et al. (1998). ACC/AHA 2006 A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 321: 486-1588.
- Brown, C. S. and Bertolet, B. D. (1998). Peripartur cardiomyopathy: a comprehensive review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(2): 409-414. Recuperado de: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(98\)80034-3/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(98)80034-3/pdf)
- Butters, L., Kennedy, S. and Rubin, P. C. (1990). Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Bmj*, 301(6752): 587-589. Recuperado de: <http://www.bmj.com/content/bmj/301/6752/587.full.pdf>
- Canobbio, M. M., Mair, D. D., Van Der Velde, M. and Koos, B. J. (1996). Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(3): 763-767. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/0735109796002343/1-s2.0-0735109796002343-main.pdf?_tid=a08a0a62-5b79-11e7-92e5-00000aab0f02&acdnat=1498596540_2e6e6b1becda63b72e-2348689d38bb5
- Clarkson, P. M., et al. (1994). Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(1): 190-193. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/0735109794905622/1-s2.0-0735109794905622-00000aacb361&acdnat=1498598297_8217edcae0f4a30e87bdb126ff39b0a1
- Connolly, H. M. and Warnes, C. A. (1994). Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(5): 1194-1198. Recuperado de: [http://ac.els-cdn.com/0735109794906106-00000aacb360&acdnat=1498598584_5354871ce45b90d2483843d-1379b051b](http://ac.els-cdn.com/0735109794906106/1-s2.0-0735109794906106-00000aacb360&acdnat=1498598584_5354871ce45b90d2483843d-1379b051b)
- Cunningham, et al. (1986). Peripartur heart failure: Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstetrics & Gynecology*, 67(2): 157-168. Recuperado de: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1986/02000/Peripartur_Heart_Failure__Idiopathic.2.aspx
- Demakis, J. G. and Rahimtoola, S. H. (1971). Peripartur cardiomyopathy. *Circulation*, 44(5): 964-968. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/44/5/964.full.pdf?download=true>
- Demakis, J. G., et al. (1971). Natural course of peripartur cardiomyopathy. *Circulation*, 44(6): 1053-1061. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/44/6/1053.full.pdf?download=true>
- Easterling, T. R., Chadwick, H., Otto, C. M. and Benedetti, T. J. (1988). Aortic stenosis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 72(1): 113-118. Recuperado de: http://pdfs.journals.lww.com/greenjournal/1988/07000/Aortic_Stenosis_in_Pregnancy_.24.pdf?t
- Elkayam, U. (1996). Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. *Journal of the American College of Cardiology*, 27(7): 1704-1706.
- Elkayam, U., Ostrzega, E., Shotan, A. and Mehra, A. (1995a). Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 123(2): 117-122. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/708840/cardiovascular-problems-pregnant-women-marfan-syndrome>
- Elkayam, U., Ostrzega, E., Shotan, A. and Mehra, A. (1995). Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 123(2): 117-122

- Fagih, B. and Sami, M. (1999). Safety of antiarrhythmics during pregnancy: case report and review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology*, 15(1): 113-117. Recuperado de: <http://d.yimg.com/kq/groups/19704990/749905604/name/Safety+of+antiarrhythmics+during+pregnancy.pdf>
- Ferencz, C., et al. (1989). Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *The Journal of Pediatrics*, 114(1): 79-86. Recuperado de: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(89\)80605-5/pdf](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(89)80605-5/pdf)
- Gohlke-Barwolf, C., et al. (1995). Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Europe Heart Journal*, 161: 320-133.
- Grabitz, R. G., Joffres, M. R., and Collins Nakai, R. L. (1988). Congenital heart disease: incidence in the first year of life: the Alberta Heritage Pediatric Cardiology Program. *American Journal of Epidemiology*, 128(2): 381-388. Recuperado de: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/128/2/381/61144>
- Hibbard, J. U., Lindheimer, M., and Lang, R. M. (1999). A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstetrics & Gynecology*, 94(2): 311-316. Recuperado de: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1999/08000/A_MODIFIED_DEFINITION_FOR_PERIPARTUM.30.aspx
- Lung, B., et al. (1994). Usefulness of percutaneous balloon commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *The American Journal of Cardiology*, 73(5): 398-400. Recuperado de: [http://www.ajconline.org/article/0002-9149\(94\)90017-5/pdf](http://www.ajconline.org/article/0002-9149(94)90017-5/pdf)
- Kauffman, R. E., et al. (1994). The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 93(1): 137-50. Recuperado de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/93/1/137.full.pdf>
- Lampert, M. and Lang, R. (1995). Peripartum Cardiomyopathy. *American Heart Journal*, (130): 860-870.
- Lowe, S. A. and Rubin, P. C. (1992). The pharmacological management of hypertension in pregnancy. *Journal of Hypertension*, 10(3): 201-207. Recuperado de: http://journals.lww.com/jhypertension/abstract/1992/03000/the_pharmacological_management_of_hypertension_in.1.aspx
- Mcfaul, P., Dornan, J., Lamki, H. and Boyle, D. (1989). Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 28(3): 312-313. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06570.x/pdf>
- Mckenna, W., Pa (2011). Diseases of the myocardium and endocardium. En: Goldman, L. & Schafer, A. (eds.) *Cecil Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Mehta, N. J., Mehta, R. N., and Khan, I. A. (2001). Peripartum cardiomyopathy: clinical and therapeutic aspects. *Angiology*, 52(11): 759-762. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/000331970105201105>
- Melvin, K. R., Richardson, P. J., Olsen, E. G., Daly, K. and Jackson, G. (1983). Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 38(5): 270-271. Recuperado de: http://journals.lww.com/obgynsurvey/citation/1983/05000/peripartum_cardiomyopathy_due_to_myocarditis.10.aspx
- Midei, M. G., Dement, S. H., Feldman, A. M., Hutchins, G. M., and Baughman, K. L. (1990). Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation*, 81(3): 922-928. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/81/3/922.full.pdf?download=true>
- Nishi, I., et al. (2002). Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi. *Circulation Journal*, 66(9): 863-865. Recuperado de: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/66/9/66_9_863/_pdf
- Nora, J. J. and Nora, A. H. (1987). Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *The American journal of cardiology*, 59(5): 459-463. Recuperado de: [http://www.ajconline.org/article/0002-9149\(87\)90956-8/pdf](http://www.ajconline.org/article/0002-9149(87)90956-8/pdf)
- Oohara, K., Yamazaki, T., Kanou, H. and Kobayashi, A. (1998). Infective endocarditis complicated by mycotic cerebral aneurysm: two case reports of women in the peripartum period. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 14(5): 533-535. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/ejcts/14/5/10.1016_S1010-7940\(98\)00221-8/1/14-5-533.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/ejcts/14/5/10.1016_S1010-7940(98)00221-8/1/14-5-533.pdf)
- Pavankumar, P., et al. (1988). Closed mitral valvotomy during pregnancy: a 20-year experience. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 22(1): 11-15. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/14017438809106043?needAccess=true>
- Pearson, G. D., et al. (2000). Peripartum cardiomyopathy: national heart, lung, and blood institute and office of rare diseases (national institutes of health) workshop recommendations and review. *Jama*, 283(9): 1183-1188. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/data/journals/jama/4726/jcc90005.pdf>
- Perloff, J. and Child, J. (1998). *Congenital Heart Disease in Adults. Pregnancy and Congenital Heart Disease:*

The Mother and the Fetus. Filadelfia: Saunders Company

- Presbitero, P., Somerville, J., Stone, S., Aruta, E., Spiegelhalter, D., et al. (1994). Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*, 89(6): 2673-2676. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/89/6/2673.full.pdf?download=true>
- Pryde, P. S., Ab, Nugent, C. and Barr, M. (1993). Angiotensin converting enzyme inhibitors phetopathy. *Am Soc Nephrol*, 31575-1582.
- Rickenbacher, P. R., Rizeq, M. N., Hunt, S. A., Billingham, M. E., and Fowler, M. B. (1994). Long-term outcome after heart transplantation for peripartum cardiomyopathy. *American Heart Journal*, 127(5): 1318-1323. Recuperado de: [http://www.ahjonline.com/article/0002-8703\(94\)90051-5/pdf](http://www.ahjonline.com/article/0002-8703(94)90051-5/pdf)
- Ruiz, M., Lopez, A., and Fierro, L. (2000). Miocardiopatía periparto. *Medicina Clínica*, (114), 551-557.
- Sanderson, J., Olsen, E. and Gatei, D. (1986). Peripartum heart disease: an endomyocardial biopsy study. *British Heart Journal*, 56(3): 285-291. Recuperado de: <http://heart.bmj.com/content/heartjnl/56/3/285.full.pdf>
- Sebastian, C., Scherlag, M., Kugelmass, A. and Schechter, E. (1998). Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 45(3): 275-279. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199811\)45:3%3C275::AID-CCD13%3E3.0.CO;2-Q/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0304(199811)45:3%3C275::AID-CCD13%3E3.0.CO;2-Q/pdf)
- Selzer, A. (1977). Risks of pregnancy in women with cardiac disease. *Jama*, 238(8): 892-893. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/355022>
- Shores, J., Berger, K. R., Murphy, E. A. and Pyeritz, R. E. (1994). Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 330(19): 1335-1341. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199405123301902>
- Shotan, A., Widerhorn, J., Hurst, A. and Elkayam, U. (1994). Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *The American Journal of Medicine*, 96(5): 451-456. Recuperado de: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(94\)90172-4/pdf](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(94)90172-4/pdf)
- Sugrue, D., Blake, S., Troy, P. and Macdonald, D. (1980). Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis after normal delivery--is it necessary? *Heart*, 44(5): 499-502. Recuperado de: <http://heart.bmj.com/content/heartjnl/44/5/499.full.pdf>
- Sullivan, H. J. (1995). Valvular heart surgery during pregnancy. *Surgical Clinics of North America*, 75(1): 59-75. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610916465345?showall=true>
- Van Hoeven, K., Kitsis, R. N., Katz, S. D. and Factor, S. M. (1993). Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *International Journal of Cardiology*, 40(1): 57-65. Recuperado de: [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/0167-5273\(93\)90231-5/pdf](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/0167-5273(93)90231-5/pdf)
- Ventura, S. J., Peters, K. D., Martin, J. A. and Maurer, J. D. (1997). Births and deaths: United States, 1996. *Mon vital stat rep*, 46(1 suppl 2): 1-40. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/e42f/b6d764be-102d4bcd43e13998453485c35a4f.pdf>
- Warnes, C. (2011). Pregnancy and heart disease. En Bonow, R., Mann, D., Zipes, D. & Libby, P. (eds.) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia : Saunders Elsevier.
- Weiss, B. M., Zemp, L., Seifert, B. and Hess, O. M. (1998). Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(7): 1650-1657. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S0735109798001624/1-s2.0-S0735109798001624-main.pdf?_tid=26ba0dde-5c2f-11e7-abc9
- Zuber, M., et al. (1999). Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart*, 81(3): 271-275. Recuperado de: <http://heart.bmj.com/content/heartjnl/81/3/271.full.p>

The background of the page features a faint, blue-toned ECG (heart rate) line on a grid, which is slightly blurred and serves as a decorative backdrop for the text.

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